Министерство здравоохранения Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов
имени академика В.И.Шумакова»

На правах рукописи

Терехов Виталий Анатольевич

Статус гидратации у больных на программном гемодиализе: методы оценки и коррекции

14.01.24 – Трансплантология и искусственные органы.

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук.

Научный руководитель:
доктор медицинских наук
Строков А.Г.

Москва – 2015

Оглавление.

Введение **4**

Глава 1. Обзор литературы. Гипергидратация и интрадиализная гипотензия: связь с сердечнососудистой патологией и результатами лечения программным гемодиализом. Основные методы коррекции данных осложнений. **10**

1.1. *Особенности патологии сердечно-сосудистой системы у пациентов с хронической болезнью почек.* **11**

1.2. *Статус гидратации и его влияние на сердечнососудистую систему у пациентов на программном гемодиализе.* **14**

1.3. *Коррекция статуса гидратации, влияние на результаты программного гемодиализного лечения.* **20**

1.4. *Современные методики программного гемодиализа,направленные на коррекцию статуса гидратации и профилактику интрадиализной гипотензии.* **24**

Глава 2. Пациенты и методы исследования. **40**

2.1.*Относительный объем крови при отработке нормоволемии.* **41**

2.2.*Биоимпедансный анализ.* **42**

2.3.*Относительный объем крови при различных режимах гемодиализа.* **42**

2.4.*Влияние температурного баланса на частоту интрадиализной гипотензии.* **44**

2.5.*Программа гемодиализного лечения* **45**

Определения терминов и понятий **47**

Глава 3. Результаты исследования и их обсуждение. **48**

3.1. *Методы объективизации величины сухого веса.* **48**

3.2. *Профилактика интрадиализной артериальной гипотензии.* **67**

Заключение **96**

Выводы **106**

Практические рекомендации **107**

Список литературы **109**
Список сокращений **122**

Введение.

Актуальность проблемы.

Основным методом заместительной почечной терапии является программный гемодиализ, применяющийся у подавляющего большинства пациентов с хронической болезнью почек в конечной, терминальной стадии. Так, в России из всех пациентов, получающих заместительную почечную терапию, на программном гемодиализе, по данным Российского диализного общества, находятся 72,5%[3]. Несмотря на постоянное совершенствование программного гемодиализа, по основным результатам, продолжительности и качеству жизни пациентов, он заметно уступает трансплантации почки[1, 50], которая в силу ряда ограничений бывает доступна далеко не для каждого пациента, находящегося на диализном лечении [8].

Клинический опыт, накопленный за время существования программного гемодиализа и результаты обширных доказательных исследований свидетельствуют, что избавление пациентов от гипергидратации, то есть достижение состояния эуволемии является столь же важным фактором, определяющим прогноз заболевания, как и наиболее полная коррекция состояния уремии[22]. При этом до настоящего времени не имеется общепринятых надежных критериев оценки состояния гидратации в популяции пациентов на гемодиализе, позволяющих в клинической практике объективизировать величину так называемого «сухого веса».

Другой проблемой, тесно связанной с необходимостью подобной объективизации, является интрадиализная гипотензия – наиболее часто наблюдающееся осложнение сеансов гемодиализа, влияющее не только на течение одной отдельно взятой процедуры, но и на результаты лечения в целом [38]. Пусковым механизмом интрадиализной гипотензии является снижение внутрисосудистого объема на фоне быстрого удаления жидкости – ультрафильтрации. В подобной ситуации возможность мониторинга изменений внутрисосудистого объема и отработка мероприятий,

направленных на поддержание его постоянства являются основой профилактики данного осложнения.

Решение этих проблем позволит минимизировать влияние персистирующей гипергидратации, приводящей к гипертрофии левого желудочка, артериальной гипертензии и кардиофиброзу, а также снизить частоту интрадиализной гипотензии, являющейся одним из существенных факторов развития недостаточности кровообращения у пациентов на программном гемодиализе.

Цель работы.

Разработка и клиническая оценка критериев нормоволемии и мероприятий, направленных на профилактику интрадиализной гипотензии у больных на программном гемодиализе.

Задачи работы.

1. Провести сравнительный анализ методов контроля изменений относительного объема крови, основанных на фотометрическом и ультразвуковом принципах сканирования крови в экстракорпоральном контуре.
2. Изучить закономерности изменений относительного объема крови в ходе сеансов лечения для выявления признаков гипергидратации и избыточной дегидратации.
3. Оценить клиническую эффективность методов профилактики интрадиализной гипотензии, основанных на контроле относительного объема крови в сочетании с другими методами гемодиализного мониторинга.
4. Определить закономерности показателей гидратации у больных на программном гемодиализа на основании данных биоимпедансного анализа.

5. Разработать алгоритм верификации состояния эуволемии и профилактики интрадиализной гипотензии у пациентов на программном гемодиализе.

Положения, выносимые на защиту.

- Инструментальные методики, такие как биоимпедансный анализ и мониторинг изменений относительного объема крови, позволяющие объективизировать состояние эуволемии, должны стать неотъемлемой составляющей клинической практики программного гемодиализа.
- Комплексное применение данных методик дает возможность оценить не только величину избыточного объема жидкости, но и достоверно судить о колебаниях внутрисосудистого объема, что ускоряет процесс достижения сухого веса и делает его более безопасным.
- Автоматическое управлением термальным балансом, позволяющее исключить повышение температуры тела пациента и периферрическую вазодилятацию в сочетании с контролем внутрисосудистого объема являются наиболее эффективными методами профилактики интрадиализной гипотензии в ходе сеансов программного диализного лечения.
- При неэффективности мероприятий, направленных на профилактику интрадиализной гипотензии у пациента с отработанной нормогидратацией, необходимо увеличение частоты или продолжительности сеансов лечения.

Научная новизна и практическая значимость.

В работе проанализированы закономерности изменений относительного объема крови в ходе сеансов гемодиализного лечения, что позволило выявить характерные признаки гипергидратации и предвестники интрадиализной гипотензии. Оценена действенность различных мероприятий, направленных на увеличение восполнения внутрисосудистого объема в ходе сеансов лечения с ультрафильтрацией. Изучена эффективность сочетанного применения различных устройств для профилактики интрадиализной гипотензии. Показана достоверность показателей биоимпедансного анализа и ценность этих данных в клинической практике. При биоимпедансной спектрометрии доказано закономерное увеличение внутриклеточного объема непосредственно после сеанса гемодиализа.

На основании результатов проведенных исследований разработан алгоритм верификации статуса гидратации и профилактики интрадиализной гипотензии у пациентов на программном гемодиализе. Данный алгоритм внедрен в практику программного гемодиализа в отделении гемодиализа ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова.

Большая часть исследования проводились в рамках утвержденной темы «Основные направления совершенствования методов аппаратной заместительной почечной терапии», регистрационный номер НИОКР 0120.0804128.

Результаты исследования доложены на следующих общероссийских и региональных конференциях:

- Неделя нефрологии в Санкт-Петербурге, 6-10 июня 2014 г. «Методы выбора и выбор метода».
- Объединенная XI Северо-западная нефрологическая школа-семинар «Актуальные вопросы нефрологии, диализа и трансплантации: доступно о сложном». Светлогорск, 23-24 августа 2012 г. «Возможности современных

диализных технологий в профилактике и лечении сердечно-сосудистых осложнений».

- VIПоволжская межрегиональная конференция Российского диализного общества «Актуальные вопросы нефрологии и заместительной терапии», Оренбург, 22-23 июня 2012 г. «Совершенствование диализной аппаратуры: значение для больных с сердечно-сосудистой патологией».
- X Международная школа-семинар по нефрологии; VII Конференция Российского диализного общества, Москва, 26-30 ноября 2011 г. «Повышение качества программного гемодиализа».
- VПоволжская межрегиональная конференция Российского диализного общества. Казань, 23-24 мая 2011 г. «Современные подходы к оценке водного баланса у больных на программном гемодиализе».
- VIIСъезд Научного общества нефрологов России. Москва, 19-22 октября 2010 г. «Проблемы оценки сухого веса у больных на программном гемодиализе».
- IXМеждународная школа-семинар по нефрологии. Неделя нефрологии в Москве-2010. Москва, 29 мая-2 июня 2010 г. «Новые возможности оценки гидратации и статуса питания у больных на программном гемодиализе».

Апробация работы и публикации.

Предварительное рассмотрение диссертации состоялось на совместной научной конференции сотрудников отделов клинической трансплантологии; анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии; кардиохирургии, трансплантации сердца и легких, отделения нефрологических проблем трансплантации почки, отделения лучевой диагностики и рентгенохирургических методов лечения ФГБУ «Федеральный научный

центр трансплантологиии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» 31 марта 2015 года, протокол № 1/2015.

По теме диссертации опубликовано 7 печатных работ, из них – 6 статей в рецензируемых журналах, включенных в Перечень ВАК. Основные результаты исследования доложены на 7 общероссийских и региональных научных конференциях.

Объем и структура работы.

Диссертация состоит из ***введения***, ***трех глав***, первая из которых содержит обзор литературы, вторая посвящена описанию пациентов и методов исследования, а третья содержит описание результатов исследования; ***заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы***, содержащего 135 источников, 21 из которых - отечественные. Диссертация напечатана на 122 страницах машинописного текста, иллюстрирована 28 рисунками и 5 таблицами.

Глава 1. Обзор литературы. Гипергидратация и интрадиализная гипотензия: связь с сердечнососудистой патологией и результатами лечения программным гемодиализом. Основные методы коррекции данных осложнений.

Смертность в популяции больных на программном гемодиализе в настоящее время оценивается в 18%, причем половину данного высочайшего уровня составляет смертность от сердечнососудистой патологии [22]. Влияние хронической болезни почек (ХБП) на сердечно-сосудистую систему за последние десятилетия становится все более важной проблемой, требующей серьезного внимания медицинской науки и практики. Частота ХБП в настоящее время оценивается на уровне 7% и выше в популяции старше 30 лет, а у субъектов старше 64 лет этот показатель возрастает до одной трети. Наблюдающиеся тенденции позволяют предположить, что частота ХБП во всех возрастных группах, особенно старших, будет возрастать в ближайшие десятилетия [132]. Поскольку практически половина всех случаев смерти при ХБП связана с сердечнососудистой патологией, ХБП активно изучается как статус риска с целью выявления механизмов развития изменений в сердечнососудистой системе [6, 84]. С другой стороны, четкая взаимосвязь недостаточности кровообращения с развитием и прогрессированием ХБП, а также постоянно увеличивающийся массив данных о сложном патофизиологическом взаимодействии, при котором почечная функция страдает вследствие сердечнососудистой патологии [18,62], а снижение почечной функции ведет к прогрессированию патологических изменений в сердечнососудистой системе [17, 15, 110], позволяет говорить о существовании комплексного патологического континуума двух систем. Понимание важности данной проблемы с точки зрения оптимизации результатов лечения пациентов как с почечной, так и с сердечной недостаточностью, привело к формированию понятия «кардио-ренальный

синдром», классификация которого была предложена C. Ronco с соавторами в 2008 году[104].В развитии 4-ого типа данного синдрома, который в данном варианте более справедливо именовать «рено-кардиальным», поскольку он описывает случаи развития сердечнососудистой патологии на фоне утраты почечной функции при ХБП, существенную роль играют перегрузка объемом и, у пациентов на программном гемодиализе– интрадиализная гипотензия.

1.1. Особенности патологии сердечно-сосудистой системы у пациентов с ХБП.

Ключевыми звеньями патогенеза развития сердечно-сосудистой патологии у пациентов с ХБП являются повреждение эластичных свойств артериального сосудистого русла, кардиофиброз и гипертрофия левого желудочка.

Подобные изменения универсальны при ХБП и в большом числе случаев приводят к дисфункции левого желудочка: на ранних стадиях – диастолической, а затем – и систолической. Гипертрофия левого желудочка выявляется более, чем у половины пациентов, начинающих программное диализное лечение [2, 134], и у подавляющего большинства пациентов прогрессирует с возрастанием диализного стажа [45]. Величина гипертрофии левого желудочка является одним из основных факторов, определяющих риск смерти от сердечно-сосудистой патологии [7, 135]. Хроническая сердечная недостаточность, в большинстве случаев определяющаяся прогрессирующей дисфункцией левого желудочка, отмечается у пациентов на гемодиализе в десятки раз чаще, чем в общей популяции [20, 118] и в значительной степени осложняет прогноз лечения. Так, по данным *Collins A.J.* вероятность выживания в течение 3 лет при наличии хронической сердечной недостаточности у пациентов на гемодиализе составляет всего 17% [52].

Снижение эластичности артериальной системы. Подобная патология наблюдается уже на ранних стадиях ХБП и прогрессирует с падением почечной функции. Это приводит к нарушению демпфирующих

свойств сосудистого русла, в норме сглаживающего колебания давления и потока, и расстройству содружественного действия левого желудочка и крупных артериальных сосудов.

Показано, что широкий спектр веществ, в норме выводящихся почками и задерживающихся в организме при снижении почечной функции, так называемых уремических токсинов, способен оказывать повреждающее воздействие на сосудистую стенку [121]. Дисфункция эндотелия, активация клеток крови, снижение выработки окиси азота, пролиферация гладкомышечных клеток, хроническое состояние воспаления – основные патологические процессы, развивающиеся и персистирующие в уремическом окружении [113].

Кардиофиброз. Патологические процессы, связанные с состоянием уремии, прежде всего – гиперфосфатемия, гиперпаратиреоз, хроническое воспаление, окислительный стресс [24] оказывают воздействие и на миокард, в результате нормальное соотношение объема кардиомиоцитов и внеклеточного матрикса смещается в сторону последнего [83]. Несомненно, на развитие кардиофиброза оказывает воздействие и увеличение постнагрузки на левый желудочек, связанное с изменением эластичных свойств крупных артериальных сосудов и воздействием ренин-ангиотензиновой системы, при котором активация интерстициальных клеток миокарда происходит в ответ на пиковые нагрузки давлением [44].

Гипертрофия миокарда левого желудочка. Гипертрофия миокарда левого желудочка (ГЛЖ) является основным звеном, на которое замыкаются практически все патологические механизмы, определяющие развитие сердечно-сосудистой патологии при ХБП. Как уже отмечалось, ГЛЖ отмечается у большинства пациентов, поступающих на программный гемодиализ [2], и в значительной степени определяет прогноз лечения [56].

В норме ГЛЖ встречается при повышенной потребности в тканевой перфузии, например, у профессиональных спортсменов. При такой физиологической гипертрофии отмечается сохранение архитектоники сердца,

пропорциональное развитие кардиомиоцитов, внутриклеточных структур, определяющих энергетические запасы, а также капиллярной сети миокарда [69]. При патологической гипертрофии хроническая нагрузка на миокард вызывает рост кардиомиоцитов, не обеспеченный соответствующим энергетическим обеспечением и капиллярной сетью [19, 55]. В такой ситуации при сохраняющейся перегрузке гибель избыточного количества кардиомиоцитов способствует прогрессированию гипертрофии и кардиофиброза.

Хотя в последние десятилетия получены данные, свидетельствующие о роли и других, помимо гемодинамических, факторов, перегрузка объемом и давлением является основным механизмом, определяющим развитие и прогрессирование ГЛЖ. При ХБП нагрузка давлением (постнагрузка) вызывает в миокарде добавление саркомеров, параллельных имеющимся. При этом утолщаются стенки левого желудочка, прежде всего – задняя стенка и перегородка, а размер полости остается неизменным. Подобный концентрический тип ГЛЖ связан со снижением вязко-эластичных свойств артерий, патологией ренин-ангиотензиновой системы, низкой продукцией вазодилятаторов и с другими механизмами, обусловливающими пиковую постнагрузку давлением [78]. Перегрузка объемом и потоком, связанная с гипергидратацией, анемией, функциониривaнием артерио-венозной фистулы, приводит к увеличению преднагрузки на левый желудочек. В такой ситуации добавление саркомеров в миокарде происходит преимущественно последовательно, в результате чего расширяется полость желудочка [32]. Утолщение стенок и увеличение массы миокарда при такой эксцентрической ГЛЖ является компенсаторным механизмом, направленным на сохранение баланса толщины миокарда и величины полости левого желудочка. Подобная эксцентрическая ГЛЖ, связанная с перегрузкой объемом, считается наиболее неблагоприятным вариантом ремоделирования левого желудочка [11].

ГЛЖ и кардиофиброз считаются факторами, предраспологающими к развитию нарушений ритма сердца, в том числе – опасных для жизни у

пациентов на программном гемодиализе [57]. Частота желудочковых эктопий и фибрилляции предсердий у пациентов с ГЛЖ выше, чем при ее отсутствии. Показано также, что наличие и выраженность ГЛЖ определяют частоту внезапной смерти у таких больных [99].

Таким образом, ГЛЖ сопряжена с развитием недостаточности кровообращения, снижением коронарного резерва, эктопической активностью. ГЛЖ является одним из наиболее мощных предикторов смертности у пациентов с ХБП на заместительной терапии [67]. В определенной степени ГЛЖ является интегральным показателем неблагополучия состояния сердечно-сосудистой системы у пациентов на программном лечении гемодиализом, поскольку практически все патологические механизмы, задействованные в такой ситуации, оказывают влияние на ее течение.

1.2. Статус гидратации и его влияние на сердечнососудистую системуу пациентов на программном гемодиализе.

«Сухой вес», междиализная гипергидратация и интрадиализная гипотензия.

В первые десятилетия существования программного гемодиализа сухой вес определялся как минимальный вес пациента, достигаемый за счет ультрафильтрации в ходе сеанса гемодиализа, ниже которого с высокой частотой отмечается клинически значимая артериальная гипотензия или коллаптоидное состояние [116]. В 1996 году *Charrac соавт.* на основе своего опыта продолжительного (8 часов 3 раза в неделю) диализа сформулировали более гуманное определение сухого веса: последиализный вес, при котором у пациента отмечается артериальная нормотензия до следующего сеанса лечения, в идеальном варианте – без применения гипотензивных препаратов [36]. Современное определение предполагает, что сухой вес – это минимальный вес в конце сеанса гемодиализа, достигаемый за счет постепенного снижения актуального веса пациента, при котором отсутствуют

клинические, инструментальные и лабораторные признаки гипо- или гиперволемии [111].

Клиническая отработка сухого веса часто сопряжена с развитием симптомов избыточной дегидратации, таких как артериальная гипотензия, головокружение, тошнота, рвота, судороги в икроножных мышцах. Такие симптомы требуют прекращения ультрафильтрации, быстрого введения солевых растворов, снижения скорости экстракорпорального кровотока и даже сокращения времени диализа. Все это неблагоприятно сказывается на психо-эмоциональном состоянии пациента, снижает эффективность процедуры и может приводить к таким осложнениям, как ишемическое повреждение миокарда и кишечника, гипоперфузии головного мозга с судорожной активностью [23]. Исследований, оценивающих опасность отработки сухого веса методом прогрессивного снижения последиализного веса до сих пор не проводилось. На сегодняшний день рекомендуется при отработке сухого веса не проводить избыточную дегидратацию свыше 200 – 300 г по сравнению с предыдущей процедурой [23]. Кроме того, в этой связи становится понятной актуальность объективизации величины сухого веса при помощи инструментальных методик, которые будут рассмотрены в соответствующих разделах.

Прецизионная отработка сухого веса остается наиболее эффективной мерой борьбы с артериальной гипертензией у пациентов на программном гемодиализе. Показано, что применение алгоритма постепенного снижения последиализного веса позволяет достоверно более значимо снизить артериальное давление в сравнении с интенсификацией гипотензивной терапии [22]. В недавнем наблюдательном исследовании сравнивались два диализных центра, в одном из которых основой лечения артериальной гипертензии служили ограничение потребления поваренной соли и отработка сухого веса, а в другом – медикаментозная терапия [70]. В первом центре существенно меньшее количество пациентов нуждалось в гипотензивной терапии (7% против 42%), при этом у пациентов отмечалась менее

выраженная ГЛЖ и лучшие показатели диастолической и систолической функций левого желудочка. В этой связи нельзя не упомянуть известный опыт диализного центра Тассина (Франция), где традиционное использование длительного диализа с медленной ультрафильтрацией и ограничение потребления соли позволяло добиваться артериальной нормотензии у подавляющего большинства пациентов, что сопровождалось уникальными показателями выживаемости [35, 36]. Авторы предлагали отсутствие потребности в гипотензивной терапии включить в понятие «адекватности» диализной программы.

Даже при отработанном сухом весе пациенты на программном гемодиализе, проходящие лечение в рамках стандартной трехразовой в неделю программы подвержены влиянию объемной перегрузки из-за накопления в организме натрия и воды между процедурами. Согласно современным стандартам, максимальная допустимая междиализная гипергидратация составляет 4,5% сухой массы пациента [72]. Однако даже такая гипергидратация, по данным ряда исследований может быть небезразличной для сердечно-сосудистой системы пациентов и оказывать влияние на результаты лечения. Так, по данным *Kalantar-Zadeh с соавт.* [68]гипергидратация свыше 1,5 литра достоверно ухудшала выживаемость во всех группах пациентов на программном гемодиализе.*Wizeman с соавт.*при оценке гипергидратации по данным биоимпедансного анализа показали, что предиализная гипергидратация, превышающая 15% внеклеточного объема, достоверно ухудшает выживаемость при 5 – летнем наблюдении [129]. В многоцентровом наблюдательном исследовании, оценивавшем результаты лечения в зависимости от величины ультрафильтрации [91] было отмечено достоверное снижение выживаемости у пациентов с ультрафильтрацией свыше 12,37 мл/час на кг веса.

При этом отмечается четкая корреляционная взаимосвязь величины междиализной гипергидратации и ГЛЖ, выраженной в индексе массы левого желудочка [51]. В то же время при использовании режимов гемодиализа,

позволяющих стабильно поддерживать состояние, близкое к эуволемии, отмечается нормализация этого показателя, что было продемонстрировано в рандомизированном исследовании, сравнивающем результаты стандартной диализной программы и ежесуточного длительного ночного диализа [41].

Интрадиализная артериальная гипотензия остается наиболее частым осложнением гемодиализа, сопровождающим, по данным разных авторов, до 20 – 30% сеансов диализа [117]. Развитие артериальной гипотензии не только создает дискомфорт для пациента и отражается на эффективности гемодиализа, но оказывает существенное влияние на результаты программного диализного лечения в целом [31]. Как уже отмечалось, на фоне эпизодов интрадиализной гипотензии могут развиваться серьезные ишемические повреждения миокарда, головного мозга, кишечника [90, 96]. При анализе больших массивов данных была четко показана связь низкого последиализного артериального давления с увеличением смертности [117, 131]. Кроме того, развитие артериальной гипотензии в ходе сеансов гемодиализа осложняет достижение пациентом «сухого» веса, а персистирующая гипергидратация в свою очередь является еще одним независимым фактором риска смертности в диализной популяции [68, 129].

Механизм развития артериальной гипотензии в ходе гемодиализа сложен и многообразен. Известно, что даже при нулевой ультрафильтрации не исключено возникновение подобной побочной реакции. Активация системы комплемента и клеточных элементов крови при контакте с элементами экстракорпорального контура и диализирующей жидкостью, изменения электролитного состава плазмы, повышение температуры тела и многие другие факторы могут приводить к снижению артериального давления. Однако основным пусковым механизмом артериальной гипотензии является обеднение внутрисосудистого объема на фоне массивной ультрафильтрации, необходимойдля коррекции значительной междиализной гипергидратации.

Вызванной эпизодами интрадиализной артериальной гипотензии ишемии миокарда отводится немаловажная роль в развитии сердечной

недостаточности у пациентов на программном гемодиализе [85]. Известно, что в общей популяции при атеросклеротическом поражении коронарных артерий повторяющиеся эпизоды ишемии приводят к развитию дисфункции миокарда левого желудочка, персистирующей даже после восстановления нормальной коронарной перфузии. Такое состояние называют «оглушением» миокарда. В общей популяции подобная патология описана как одна из причин развития недостаточности кровообращения при ишемической болезни сердца [27]. У диализных пациентов, учитывая высокую распространенность таких патологических факторов, как гипертрофия миокарда с уменьшением коронарного резерва, снижение эластичности крупных сосудов и самого миокарда, кальцификации сосудов до уровня артериол и др., состояние «оглушения» миокарда может быть более выраженным, а его влияние на функции миокарда более драматичным, чем в общей популяции. На фоне характерного для диализной популяции ремоделирования сердечно-сосудистой системы тканевая перфузия зависит в первую очередь от перфузионного давления, поэтому эпизоды артериальной гипотензии в ходе сеансов гемодиализа неминуемо приводят к развитию ишемии миокарда и, в перспективе, к усугублению его дисфункции.

Наличие ишемического повреждения миокарда в ходе гемодиализа было показано в различных исследованиях по данным электрокардиографии и при изучении концентраций маркеров повреждения миокарда [109]. При радиоизотопной вентрикулографии и эхокардиографии у пациентов с артериальной гипотензией отмечалось нарушение сократимости миокарда. Количественное снижение величины коронарного кровотока было подтверждено и данными позитронно-эмиссионной томографии. При этом было показано, что снижение кровоснабжения миокарда и нарушение его контрактильности четко связаны с двумя факторами – объемом ультрафильтрации и выраженностью артериальной гипотензии [86]. Это и неудивительно, поскольку уменьшение внутрисосудистого объема на фоне

быстрого удаления жидкости (ультрафильтрации) в ходе гемодиализа является основным механизмом развития артериальной гипотензии.

Таким образом, проблемы точной и объективной отработки сухого веса у пациентов на программном гемодиализе, минимизации междиализной гипергидратации и профилактики интрадиализной гипотензии неразрывно связаны между собой. С другой стороны, в популяции гемодиализных больных имеется еще одна универсальная проблема, тесно связанная с перечисленными – артериальная гипертензия.

Артериальная гипертензия у диализных пациентов оказывает существенное влияние на результаты лечения. Так, у относительно молодых пациентов без выраженной сердечно-сосудистой патологии наличие артериальной гипертензии увеличивает риск смерти в 2,2 раза [43].

Остается открытым вопрос о влиянии артериальной гипертензии на ремоделирование сердечно-сосудистой системы. Стрессорное воздействие на сосудистую стенку и увеличение постнагрузки на миокард, связанные с гипертензией, предполагаются в качестве основных патофизиологических механизмов такого влияния [82], прежде всего – в отношении возникновения и прогрессирования ГЛЖ. Тем не менее, четкая корреляция величины артериального давления и выраженности гипертрофии миокарда, показанная во многих исследованиях [53, 75], может объясняться тем обстоятельством, что и артериальная гипертензия, и ГЛЖ при ХБП-5 возникают в первую очередь вследствие объемной перегрузки. Непосредственное влияние артериальной гипертензии подтверждается в исследованиях, показавших, что медикаментозная коррекция гипертензии позволяет добиться регресса ГЛЖ [114], а также снизить показатели смертности, в том числе – от сердечно-сосудистой патологии, среди пациентов на программном гемодиализе [114]. В то же время в ряде исследований прогрессирование ГЛЖ отмечалось при нормализации артериального давления под воздействием активной гипотензивной терапии [98], а отсутствие артериальной гипертензии не избавляло ряд пациентов от ГЛЖ.

На сегодняшний день считается, что основной мерой лечения артериальной гипертензии у пациентов на программном гемодиализе является обеспечение состояния, близкого к эуволемии [10]. Подтверждением тому служат результаты уже упомянутых исследований, в которых сравнивались медикаментозный и не-медикаментозный подходы к коррекции артериальной гипертензии [23,70], а также клинические результаты расширенных диализных программ с увеличением частоты и/или продолжительности сеансов гемодиализа [36, 41, 101]. Достижение сухого веса и минимизация междиализной прибавки в весе позволяет у большинства пациентов добиться нормотензии без применения гипотензивной медикаментозной терапии.

1.3. Коррекция статуса гидратации, влияние на результаты программного гемодиализного лечения.

Программный гемодиализ является основным методом лечения терминальной почечной недостаточности. При моделировании почечной функции в системе гемодиализа преследуются две основные цели: избавить организм от избытка веществ, в норме выводимых почками, так называемых уремических токсинов; и вывести из организма пациента избыточные количества натрия и воды, накопившиеся между сеансами лечения. В этой связи интересно рассмотреть результаты программного гемодиализа в отношении этих двух основных задач, несмотря на определенную условность их разделения.

Коррекция уремии гемодиализом и ее результаты.

В настоящее время известно более сотни веществ, концентрации которых повышаются при почечной недостаточности и для которых предполагается или доказано патологическое воздействие на различные органы и системы [122]. Многие из этих веществ задействованы в развитии патологии сердечно-сосудистой системы [123]. В такой ситуации вполне

логично предположить, что более эффективное выведение подобных веществ из организма позволит улучшить результаты лечения, в том числе – в отношении смертности от ССЗ. Действительно, в ряде наблюдательных исследований были получены данные, подтверждавшие такую гипотезу. Было показано, что применение высокопроницаемых гемодиализных мембран сопряжено со снижением смертности пациентов, в том числе – от ССЗ [71, 130]. Однако результаты больших рандомизированных контролируемых исследований оказались не столь однозначны.

В самом объемном исследовании “HEMO” [39] не было выявлено улучшения выживаемости ни при повышении эффективности диализа, исчисленной в показателе Kt/V, ни при использовании высокопроницаемых мембран в сравнении с низкопроницаемымми. В то же время при вторичном анализе было показано, что снижение концентрации β_2-микроглобулина, среднемолекулярного вещества, ассоциировалось с достоверным снижением смертности.

Другое крупное исследование – “Membrane Permeability Outcome” [77] также не позволило выявить снижения смертности при лечении на высокопроницаемых мембранах в общей когорте пациентов. Лишь при выделении в отдельные группы пациентов со сниженным уровнем альбумина и с сахарным диабетом было получено достоверное улучшение выживаемости.

Многообещающим было внедрение в практику диализа гемодиафильтрации – процедуры, позволяющей привнести в очищение крови в диализаторе активный фильтрационный (или «конвективный») компонент. Высокообъемный поток фильтрата через мембрану позволяет при гемодиафильтрации более полно выводить крупные молекулы, плохо поддающиеся диффузии. Показано, что выведение β_2-микроглобулина, вещества с молекулярной массой около 12 кДа, являющегося основным элементом формирования ассоциированного с диализом амилоидоза, существенно повышается при лечении гемодиафильтрацией даже в сравнении с высокоэффективным гемодиализом [128].

В нескольких наблюдательных исследованиях, таких как DOPPS [33] и RISCAVID [97] было показано более чем 30-процентное снижение относительного риска смерти у пациентов, получавших лечение гемодиафильтрацией в сравнении со стандартным гемодиализом. В последнем также отмечалось снижение смертности от сердечно-сосудистой патологии. Однако в недавно закончившемся рандомизированном контролируемом исследовании Convective Transport Study (CONTRAST) снижения частоты фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений, а также общего показателя смертности в группе пациентов, лечившихся гемодиафильтрацией, выявлено не было. Лишь при выделении в отдельную группу пациентов, у которых во время процедуры конвективный объем превышал 20 литров, было отмечено снижение относительного риска смерти [59]. Такое наблюдение может объясняться не только высокой эффективностью процедуры, но и тем обстоятельством, что в подгруппу с высоким объемом замещения попали пациенты с хорошим сосудистым доступом, легко переносящие высокую скорость экстракорпорального кровотока и не склонные к интрадиализной гипотензии, то есть пациенты с заведомо менее выраженной сердечно-сосудистой патологией. Подобные же результаты были получены в исследовании, проводившемся в Турции [94], где снижение общего показателя смертности и смертности от ССЗ было отмечено у пациентов с объемом замещения свыше 17,4 литров за процедуру, а также в исследовании ESHOL, где пороговой величиной оказался объем 21 литр за процедуру.

С учетом этих данных можно заключить, что более полная коррекция состояния уремии гемодиализом весьма незначительно влияет на результаты лечения в сравнении со стандартным гемодиализом, минимальная эффективность которого определена современными рекомендациями и стандартами и формулируется следующим образом: «не менее 3 сеансов лечения в неделю продолжительностью не менее 4 часов с показателем eKt/V по мочевине не менее 1,2». Кроме того, следует отметить, что положительные

результаты расширения диализной программы могут объясняться более адекватной коррекцией состояния гидратации пациентов.

Статус гидратации и результаты программного гемодиализного лечения.

Как уже отмечалось, существенная междиализная гипергидратация достоверно оказывает отрицательное воздействие на выживаемость пациентов и выраженность сердечно-сосудистой патологии. В большом проспективном исследовании *Foley с соавт.* показали, что наилучшей выживаемостью отличаются пациенты с междиализной прибавкой в весе, не превышающей 1 кг; наихудшие показатели выживаемости отмечались у пациентов с междиализной гидратацией свыше 4 литров [52]. Соответствующая значительной междиализной гипергидратации объемная агрессивная ультрафильтрация в ходе процедуры, нередко сочетающаяся с интрадиализной гипотензией, способна приводить к ишемии миокарда с последующим прогрессированием кардиофиброза, недостаточности кровообращения, нарушений ритма сердца [47]. Показано, что концентрации маркеров повреждения миокарда, таких как тропонин Т и креатин-киназа у пациентов с интрадиализной гипотензией остаются повышенными вплоть до следующего сеанса лечения [64].

Проблемой остается и хроническая гипергидратация, которая выявляется у многих пациентов даже в отсутствие клинических признаков при использовании современных инструментальных методик, таких как биоимпедансный анализ или оценка изменений относительного объема крови. Подобная гипергидратация оказывает существенное отрицательное воздействие на выживаемость пациентов [22, 129]. Показано, что устранение хронической гипергидратации приводит к снижению концентраций биохимических маркеров гипергидратации, показателя скорости распространения пульсовой волны, выраженности артериальной гипертензии [95]. Уточнение влияния коррекции хронической гипергидратации на

выживаемость пациентов и частоту сердечно-сосудистых осложнений требует дальнейших исследований.

Таким образом, можно заключить, что достижение статуса эуволемии является не менее важной задачей программного гемодиализа, чем коррекция уремии. По имеющимся литературным данным можно предположить, что обеспечение оптимального баланса натрия и воды у пациентов на программном гемодиализе способно оказать на результаты лечения более значимое положительное воздействие, чем интенсификация «очищения организма» от уремических токсинов.

1.4. Современные методики программного гемодиализа, направленные на коррекцию статуса гидратации и профилактику интрадиализной гипотензии.

Относительный объем крови и его мониторинг при отработке сухого веса и для профилактики интрадиализной гипотензии.

Как было показано выше, точная отработка сухого веса и профилактика интрадиализной гипотензии позволяют в значительной степени улучшить результаты лечения программным гемодиализом.

Интрадиализная гипотензия является наиболее частым осложнением гемодиализа, существенно влияющим на результаты лечения. Поэтому разработка мероприятий, позволяющих предупредить данное осложнение или хотя бы снизить его частоту и выраженность, является одним из основных направлений повышения адекватности программного гемодиализа. Основным пусковым механизмом артериальной гипотензии является обеднение внутрисосудистого объема на фоне массивной ультрафильтрации.

При стандартной трехразовой в неделю программе гемодиализа у пациента с анурией в междиализные промежутки даже при соблюдении диетических ограничений накапливается избыточная жидкость, при этом допустимым считается уровень гипергидратации до 4,5% массы тела [72].

Соответственно, скорость ультрафильтрации при 4-часовом гемодиализе может превышать 1% массы тела в час. На фоне гемоконцентрации растет осмолярность плазмы и онкотическое давление плазменных белков, что приводит к привлечению жидкости из интерстициального пространства. Тем не менее, данный механизм не позволяет компенсировать объем, удаляемый в виде ультрафильтрата: скорость восполнения внутрисосудистого объема существенно уступает скорости ультрафильтрации [107]. Быстрое снижение внутрисосудистого объема компенсируется веноконстрикцией, прежде всего – объемных венозных сосудов легких и брюшной полости, что улучшает приток крови к сердцу и наполнение его камер; повышением артериального тонуса, напрямую влияющим на артериальное давление и увеличивающим периферическое сопротивление; а также повышением частоты сердечных сокращений и ударного объема. Однако описанное выше патологическое ремоделирование сердечно-сосудистой системы делает эти механизмы действенными далеко не во всех случаях. В определенных ситуациях сочетание критического падения внутрисосудистого объема и неадекватности компенсаторных механизмов может приводить к недостаточному возврату крови к сердцу, активации кардиопрессорного эффекта и внезапному развитию артериальной гипотензии [92].

Соответственно, при обеспечении оптимальности всех прочих параметров гемодиализа (применение биосовместимых диализных мембран и стерильного диализата, правильный подбор электролитного состава диализирующей жидкости, контроль температурного баланса и пр.) основой профилактики артериальной гипотензии становится отработка и применение мероприятий, направленных на поддержание постоянства внутрисосудистого объема.

Об относительных изменениях внутрисосудистого объема на фоне ультрафильтрации можно косвенно судить по изменениям концентрации не удаляемых при диализе компонентов крови, например, плазменного белка или гемоглобина. По формуле

Δ ОК (%) = [(Co – Ct) – 1] X 100,

где (Δ ООК (%) – процентное изменение объема крови, Co – исходная концентрация компонента крови, Ct – концентрация на данный момент)

нетрудно рассчитать изменение объема крови в процентах к исходному уровню.

Исследования динамики относительного объема крови (ООК) в ходе диализа по данным серий лабораторных измерений проводились давно, однако широкое распространение оценка относительного объема крови получила после внедрения специальных мониторов, позволяющих в режиме реального времени отслеживать изменения концентрации гемоглобина и гематокрита за счет оптического сканирования крови в экстракорпоральном контуре или концентрации белка (включая гемоглобин) – за счет ультразвукового сканирования.

Хотя некоторые авторы отмечали существенные отклонения результатов определения гемоглобина, гематокрита и белка мониторами ООК в сравнении с лабораторными данными, в большинстве исследований показана высокая корреляция показаний мониторов ООК с лабораторными исследованиями [42].

Изменения концентрации того или иного компонента четко отражают динамику ООК при соблюдении двух условий. Во-первых, общее количество вещества в системе кровообращения должно быть неизменным. Так, внутреннее кровотечение на фоне гепаринизации монитором ООК будет восприниматься как повышение внутрисосудистого объема, а введение эритроцитарной массы – как быстрое падение ООК.

Вторым условием является гомогенность крови во всех отделах системы кровообращения. Однако такое допущение не вполне справедливо. Известно, что общий гематокрит всегда ниже гематокрита венозной или артериальной крови вследствие динамического разведения крови в мелких артериолах и венулах. Соотношение общего гематокрита и гематокрита в крупных сосудах составляет в норме 0,91. При стабильной величине данного соотношения показатели ООК вполне полно отражали бы реальное изменение

внутрисосудистого объема. Однако в ходе диализа, как уже отмечалось, снижение емкости капиллярного русла является одним из основных компенсаторных механизмов в ответ на дегидратацию. Перераспределение крови с низким гематокритом из капиллярного русла может оказывать влияние на показатель ООК. По данным некоторых исследований это приводит к существенной (до 10%) недооценке падения внутрисосудистого объема при сравнении показателя ООК с данными референсных дилюционных методик [89].Кроме того, влияние может оказывать мобилизация депонированной крови, при которой быстрое повышение гематокрита монитором ООК воспринимается как падение внутрисосудистого объема. Даже перераспределение объемов крови при изменении положения тела пациента или физической нагрузке может оказывать существенное влияние на показатель ООК при неизменном внутрисосудистом объеме.

Таким образом, на показатель ООК в ходе гемодиализа оказывают влияние не только изменения внутрисосудистого объема, но и многочисленные компенсаторные механизмы, включающиеся в ответ на быструю дегидратацию. Это необходимо учитывать при оценке данных мониторинга ООК.

Исследования в области обеспечения адекватности ультрафильтрации на основании показателя ООК ведутся в трех основных направлениях. Первое – определение взаимосвязи величины падения ООК и частоты артериальной гипотензии, а также выявление индивидуального порогового уровня ООК, при котором развивается артериальная гипотензия. Второе – изучение закономерностей снижения ООК и влияния на этот показатель различных факторов. Третье – отработка режимов диализа, способствующих поддержанию ООК.

В большинстве исследований четкой взаимосвязи между величиной снижения ООК и частотой возникновения артериальной гипотензии выявлено не было [30]. В одном из наиболее обширных исследований было отмечено, что не сама по себе величина падения ООК, а нерегулярность кривой этого

показателя в ходе диализа является предиктором артериальной гипотензии [25]. В другом исследовании была отмечена связь артериальной гипотензии с линейным характером кривой ООК в отличие от экспоненциального [88]. Тем не менее, признаков, позволяющих достоверно прогнозировать развитие гипотензии, не выявлено.

Более обнадеживающей выглядит оценка индивидуального порога снижения ООК, по достижении которого у конкретного пациента происходит развитие гипотензии. Большинство авторов смогли выявить такое пороговое значение более чем у половины пациентов. В ряде исследований отмечалось, что пороговое значение ООК характерно практически для любого пациента с отработанной «сухой» массой [28].

Подобные наблюдения чрезвычайно важны, поскольку позволяют накопить необходимый опыт для создания алгоритмов, по которым работают системы с обратной связью, в автоматическом режиме регулирующие скорость ультрафильтрации и/или содержание натрия в диализирующем растворе с целью поддержания постоянства ООК. При этом имеется два основных алгоритма работы таких систем. Первый алгоритм направлен на достижение максимального совпадения реальной кривой снижения ООК с тем образцом, который система рассчитывает, исходя из заданного объема ультрафильтрации и других параметров процедуры. Другой алгоритм предполагает быстрое достижение порогового уровня ООК с последующим «балансированием» показателя на значениях, близких к пороговым, но не превышающим таковые. Исследований, в которых эти алгоритмы сравнивались бы в однородных группах пациентов, пока не проводилось.

На сегодняшний день результаты применения таких автоматических систем неоднозначны. Если одни авторы отмечают снижение частоты осложнений в ходе диализов [54], в других исследованиях применение систем с обратной связью на основе данных ООК приводило к повышению показателей заболеваемости и госпитализации, а также смертности у пациентов на программном гемодиализе [103].

Возможность в режиме реального времени отслеживать изменения внутрисосудистого объема позволяет наглядно оценить действенность мероприятий, направленных на поддержание его постоянства, например, эффект от введения осмотически активных растворов, альбумина. Дискретное введение физиологического раствора со скоростью, обеспечивающей постоянство ООК на данном промежутке времени, позволяет косвенно оценить скорость сосудистого восполнения. Именно таким образом было установлено, что при развитии артериальной гипотензии скорость сосудистого восполнения резко (~ с 20 до 4-5 мл/мин) падает [107]. Характер кривой показателя ООК позволяет судить и о степени гидратации пациента. Небольшие значения соотношения величины падения ООК и объема ультрафильтрации свидетельствуют о гипергидратации, и наоборот, существенное падение ООК на единицу объема УФ может быть проявлением избыточной дегидратации [112]. Внимательное и осмысленное изучение кривых ООК с последующей модификацией диализной программы позволяет снизить частоту развития артериальной гипотензии, а у ряда пациентов добиться достижения «сухого веса». Это наглядно показал опыт Лондонского научного медицинского центра [26]. Стоит оговориться, что ручная регулировка скорости ультрафильтрации на основании показателей ООК в ходе диализа не рекомендуется Европейскими указаниями по оптимальной практике гемодиализа.

Чрезвычайно интересен вопрос о влиянии на показатель ООК тех режимов диализа, которые изначально направлены на поддержание внутрисосудистого объема – профилирования проводимости диализата (концентрации натрия) и скорости УФ. Подобные исследования, к сожалению, немногочисленны и включают незначительное количество наблюдений. Лишь некоторым авторам удалось показать благотворное влияние профилирования натрия диализата в отношении поддержания ООК [133], однако влияние это было не столь существенным, чтобы кардинально изменить частоту

артериальной гипотензии у исследуемых пациентов, что подтверждалось и клиническими данными.

С этой точки зрения системы автоматического регулирования скорости ультрафильтрации и состава диализата могут оказаться гораздо более перспективными. Вполне вероятно, что основываться их работа должна не на одном лишь показателе ООК, а также на показателях частоты сердечных сокращений и артериального давления, которые регистрируются современными диализными аппаратами. Небесполезна была бы интеграция подобных систем с автоматизированными системами баланса натрия, в свою очередь работающими содружественно с мониторами контроля ионного диализанса. Одновременно с этим применение температурных мониторов позволяет поддерживать сосудистый тонус на уровне, способном нивелировать снижение объема циркулирующей крови. Таким образом стандартный диализный аппарат оснащается сложным комплексом следящих устройств, на основании показаний которых он способен самостоятельно менять определенные параметры процедуры или, по меньшей мере, сообщать оператору о необходимости таких изменений для профилактики осложнений и обеспечения эффективности лечения. Отработка же алгоритмов, согласно которым автомат принимает решения, требует большого объема предварительных исследований, в частности – относительно закономерностей изменений относительного объема крови у пациентов на программном гемодиализе.

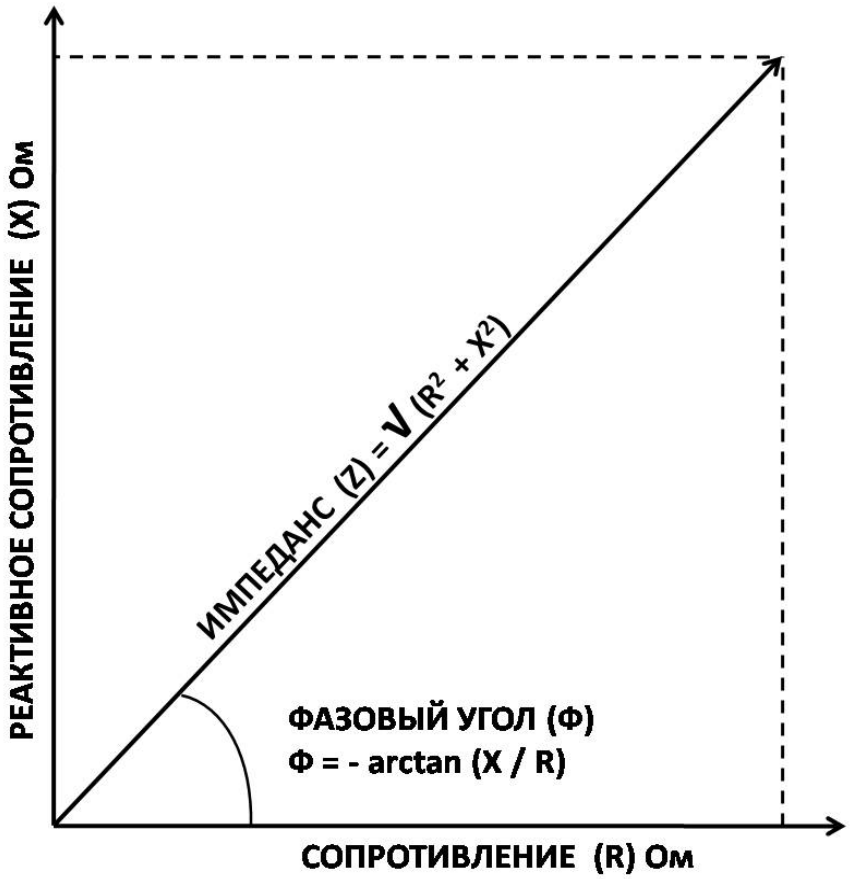
Биоимпедансный анализ как средство оценки статуса гидратации у пациентов на программном гемодиализе.

Биоимпедансный анализ (БИА) является одним из самых многообещающих методов объективизации статуса гидратации у пациентов на программном гемодиализе.

Принцип БИА основан на измерении сопротивления тканей организма электрическому току [16]. При этом общее сопротивление – импеданс (Z) -

слагается из двух компонентов: активного сопротивления (*R*), биологическим субстратом которого являются клеточная и внеклеточная жидкости организма, и реактивного сопротивления (*X*), субстратом которого служат биологические мембраны. Сопротивление определяется резистентностью к постоянному и переменному току, реактивное сопротивление – к переменному. Оба компонента импеданса зависят от степени гидратации тканей, а их соотношение определяет величину фазового угла (*Ф*) – основного показателя БИА (рисунок 1).

Рисунок 1. Основные показатели биоимпедансного анализа.

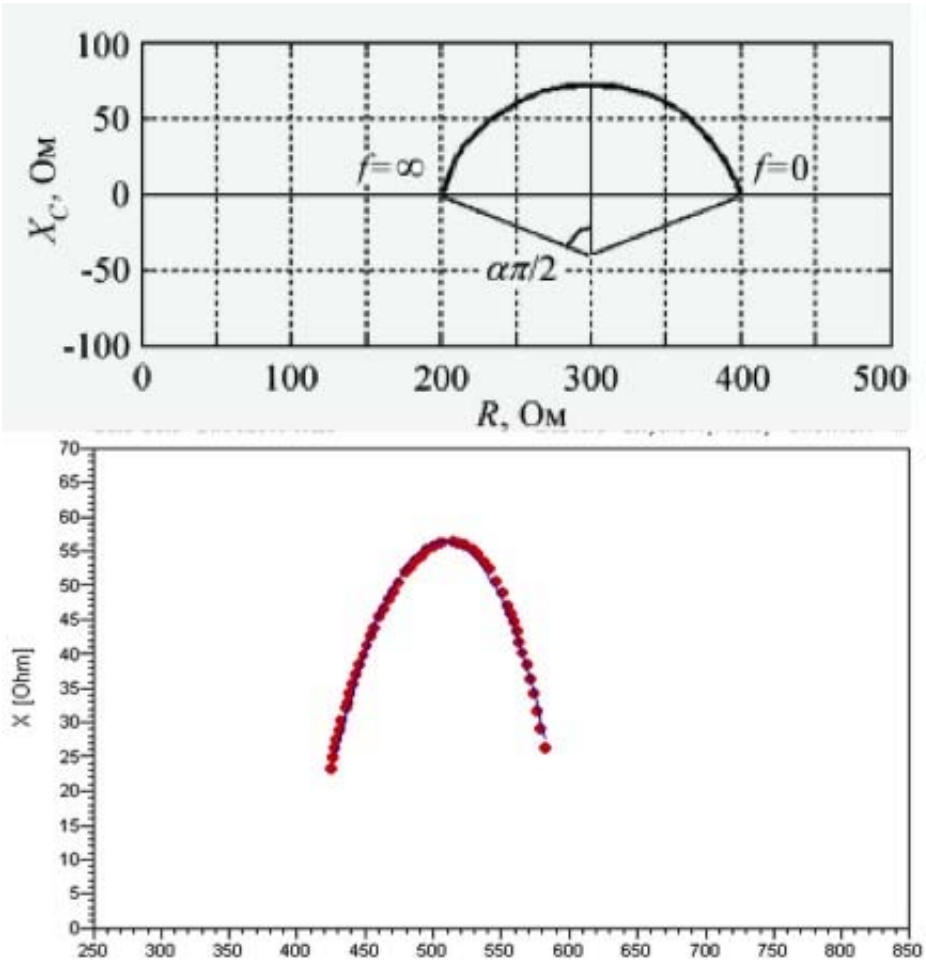


Степень гидратации тканей можно оценить по соотношению этих показателей при БИА на стандартной частоте (обычно – 50 кГц) при измерении по всей длине тела или в отдельном сегменте. Сегментарный одночастотный БИА может применяться непосредственно во время процедуры гемодиализа. В этом случае при измерении импеданса тканей, например,

голени по динамике показателя можно судить о достижении состояния эуволемии и, соответственно, адекватности ультрафильтрации [73].

В биологических тканях ток низкой частоты проходит практически исключительно по внеклеточному пространству, в то время как для тока высокой частоты становится доступным и внутриклеточное пространство. Соотношение величин *R* и *X* в биологических тканях при разной частоте тока описано К. Коулом и в графическом представлении показано на рисунке 2.

Рисунок2. Модель Коула (сверху) и ее реальное отображение при многочастотном биоимпедансном анализе (внизу). Соотношение величин сопротивления (*R*) и реактивного сопротивления (*X*) при измерении на разных частотах электрического тока.



Модель Коула используется для определения объема общей воды организма (ОВО) и расчета соотношения объемов внеклеточной (ВКЖ) и внутриклеточной (КЖ) жидкости при многочастотном БИА, который в данном

варианте называется биоимпедансной спектрометрией (БИС). БИС также может оценивать параметры как всего тела, так и отдельных его сегментов. При этом с использованием большого количества электродов можно получать суммарные данные практически всех областей организма, что теоретически повышает достоверность измерений.

В таблице 1 перечислены основные методики БИА, их преимущества и недостатки.

Таблица1. Основные методики БИА (по *P. Kotanko с соавт.*)

Методика	Применение	Достоинства	Недостатки
Сегментарное измерение			
Одночастотный биоимпедансный анализ (БИА)	Позволяет оценить ВЖ, КЖ и мышечную массу одного сегмента тела	Относительная точность измерений в сравнении с данными магнито-резонансного исследования	Результаты зависят от эмпирической модели, что ограничивает индивидуальную достоверность
БИА на голени	Измерение на голени позволяет оценить статус гидратации в целом	Может использоваться для постоянного мониторинга, в том числе – во время диализа	Необходимость изначального измерения окружности голени
Многочастотная биоимпедансная спектрометрия (БИС)	Позволяет определить ОЖ, ВЖ, КЖ и мышечную массу сегмента тела, а также суммарно в нескольких сегментах	Обеспечивает достаточную точность при определении показателей для сегмента и всего тела (суммы сегментов)	Требует большого количества электродов, результаты зависят от правильности их расположения
Измерение по всей длине тела			
Векторный БИА	Позволяет оценить степень гидратации и статус питания	Результаты представлены в виде графика *R-X*, просты и наглядны	Сложность интерпретации в клинических условиях
Одночастотный БИА	Оценка ОЖ, ВЖ, КЖ, с использованием регрессионного анализа, состава тела – по специфической модели	Простота, дешевизна аппаратуры	Точность не удовлетворяет клиническим потребностям из-за индивидуальной вариабельности состава тела
Многочастотная БИС	Определение ОЖ, ВЖ, КЖ по модели Коула, определение состава тела по измеренным объемам жидкости	Стабильное и достаточно точное определение ОЖ, ВЖ, КЖ и мышечной массы	На точность измерений может влиять количество подкожно-жировой ткани

В практике диализа – программного гемодиализа и амбулаторного перитонеального диализа – объективизация сухого веса является приоритетной, но не единственной задачей БИА. С использованием различных моделей состава тела человека по величинам ОВО, ВКЖ и КЖ возможно рассчитать величину безжировой или тощей массы тела и, соответственно, жировой массы, а также клеточную массу. Известно, что статус питания

оказывает существенное влияние на результаты диализного лечения. При этом доступные методы оценки мышечной и жировой массы чрезвычайно трудоемки, а результаты их ненадежны. БИА может оказаться тем методом, который позволит достоверно оценивать и мониторировать эти показатели у диализных пациентов [125].

Современные устройства БИА выдают информацию не в виде абсолютных величин *Z, R, X* и *Ф*, которые сложны для интерпретации клиницистами, а в виде расчетных значений, полученных при обработке данных в соответствии с математической моделью, заложенной в программное обеспечение того или иного анализатора. Точность получаемых величин в значительной степени зависит от совершенства математического аппарата [48]. При накоплении массива данных, касающихся той или иной популяции, при сравнении показателей БИА с результатами референсных методик и совершенствовании математического аппарата увеличивается и точность показаний устройств БИА. Очевидно, именно по этой причине БИА, внедренный в клиническую практику практически одновременно с программным гемодиализом [115], лишь в последнее десятилетие получил широкое распространение и в практике диализа.

Качество результатов БИА постоянно растет. В большом исследовании, обобщившем данные литературы за последние годы [127], показано, что данные многочастотной БИС проявляли высокую корреляцию с результатами референсных методик (дилюционных – с бромидом и дейтерием; рентгеноабсорбометрии, воздушной плетизмографии) при обследовании более 1000 здоровых субъектов, а также с высококачественной клинической оценкой у сотен диализных пациентов. Подтверждением тому стали и последующие исследования [102].

В нескольких недавних исследованиях показано, что рутинное применение БИА позволяет пересмотреть величину сухого веса у большого количества пациентов [9]. При исследовании 370 пациентов в 5 диализных центрах Германии коррекция сухого веса по результатам БИС потребовалась у

98 (26%), при этом у 5% пациентов было выявлено занижение сухого веса [100]. В другом исследовании применение БИС позволило выделить две группы пациентов: с гипергидратацией и с дегидратацией. Коррекция сухого веса позволила достоверно снизить артериальное давление и количество гипотензивных препаратов в первой группе и число эпизодов интрадиализной гипотензии во второй [79]. В последние годы было показано, что строгий контроль уровня гипергидратации при помощи БИА позволяет нормализовать показатель индекса массы левого желудочка, то есть – устранить его гипертрофию [4, 124].В недавно законченном исследовании при сравнении двух групп пациентов, в одной из которых нормоволемия определялась по данным многочастотного БИА, а в другой – только по клиническим данным в течение двух с половиной лет наблюдения были отмечены достоверное снижение скорости распространения пульсовой волны, показателя относительной гипергидратации и артериального давления в первой группе [95]. Кроме того, в первой группе отмечалась и более низкая смертность.

Очевидно, что и такие параметры состава тела, как тощая и жировая масса, определенные БИС, становятся с совершенствованием метода более достоверными. В ряде исследований уже показана достаточная их корреляция с результатами принятых на сегодняшний день в качестве достоверных методик именно у гемодиализных пациентов [34].

Современные стандарты диализной помощи пока не рекомендуют рутинное использование БИА ни для отработки сухой массы, ни для мониторинга параметров состава тела в качестве основной методики [72]. Тем не менее, в практике диализа метод получает все большее распространение [49].

Контроль температуры тела пациента как мера профилактики интрадиализной гипотензии.

Диализ с пониженной до 34-35°С температурой диализирующей жидкости был предложен более 30 лет назад [81]. Авторы отмечали лучшую

гемодинамическую стабильность такого варианта диализа в сравнении с диализом, проводящимся с обычной температурой диализирующей жидкости – 36,5-37,0°С и выше. Последующие исследования подтвердили эти данные. В 1997 году низкотемпературный диализ был включен в рекомендации DOQI (Dialysis Outcome Quality Initiative) [13], а в 2006 году Европейской Ассоциацией диализа и трансплантации такой метод был признан единственным, для которого достоверно доказана эффективность в плане профилактики интрадиализной гипотензии.

Повышение температуры тела в ходе сеанса гемодиализа препятствует поддержанию адекватного периферического сопротивления и, соответственно, полноценного венозного возврата крови к правым отделам сердца. Известно, что наиболее значимый теплообмен организма человека с окружающей средой происходит через кожу [29], соответственно при колебаниях температуры тела изменение кровотока в капиллярах кожных покровов является основным механизмом терморегуляции. В состоянии покоя и термонейтральных условиях кровоток в сосудах кожи составляет около 5-10% сердечного выброса, в условиях же теплового стресса и активной вазодилятации он может достигать 60% сердечного выброса [66].

Повышение температуры тела во время диализа большинство авторов связывает в первую очередь с периферической вазоконстрикцией на фоне обеднения внутрисосудистого объема. Также предполагается, что имеет значение и перенос тепловой энергии в диализаторе, и повышение выработки температурной энергии в организме пациента вследствие активации адренэргических механизмов на фоне ультрафильтрации, а также вследствие контакта крови с инородными поверхностями экстракорпорального контура[105]. Последние исследования, тем не менее, позволяют предположить, что именно снижение теплоотдачи, а не повышение выработки тепловой энергии является основной причиной повышения температуры тела во время диализа[120]. В определенной степени это может быть связано с развитием диализных технологий, поскольку к настоящему времени в

прошлом остались бионесовместимые диализные мембраны и диализирующая жидкость, содержащая бактериальные продукты.

Таким образом, во время гемодиализа происходит интерференция двух противоположных механизмов: вазоконстрикции, направленной на компенсацию снижения внутрисосудистого объема, и вазодилятации, необходимой для выведения из организма избытка тепла. В подобной ситуации использование для охлаждения организма пациента экстракорпорального контура, и прежде всего – диализатора, где обмен тепловой энергии чрезвычайно интенсивен, представляется не только логичным, но и необходимым. Тем не менее, несмотря на доказанную эффективность низкотемпературного диализа, эта методика не получила широкого и повсеместного распространения. Связана такая ситуация в первую очередь с опасностью переохлаждения пациента при эмпирическом выборе температуры диализата. Показано, что предиализная температура может существенно разниться не только у разных пациентов, но и подвергаться существенным колебаниям у одного пациента в течение времени [119].

Для автоматического управления термальным балансом были разработаны специальные устройства, инкорпорированные в аппараты для гемодиализа и позволяющие с высокой точностью измерять температуру в артериальной и венозной магистралях в ходе сеанса лечения. В соответствии с полученными данными автоматически регулируется температура диализирующей жидкости. Для исключения воздействия рециркуляции в сосудистом доступе на температуру крови в артериальной магистрали периодически измеряется величина рециркуляции путем создания температурного болюса. Последняя функция у отдельных пациентов с проблемным доступом может использоваться как основная.

Температурный монитор позволяет проводить термонейтральный диализ, при котором в экстракорпоральном контуре не происходит теплообмена, и изотермический, направленный на поддержание постоянства температуры тела пациента. В Европейском рандомизированном клиническом

исследовании, проведенном в начале 2000-х, было показано, что частота гипотензивных эпизодов при изотермическом диализе в два раза меньше, чем при термонейтральном [80].

Анализ проведенных по данной теме исследований, предпринятый *Selby с соавт.*[108], показал, что применение низкотемпературного диализа позволяло снизить частоту интрадиализной гипотензии в 9,5 раз в сравнении со стандартным диализом, использование же изотермического диализа снижало эту частоту еще в 2 раза. После уточнения данных с учетом исследований, в которых не отмечалось гипотензии в исследуемых группах, частота гипотензии при низкотемпературном диализе оказалась существенно ниже (в 2,6 раза) в сравнении со стандартным диализом.

Недавнее исследование *van der Sande с соавт.* показало, что диализ с программируемым снижением температуры тела пациента, в данном исследовании составившим -0,5°С; позволяет обеспечить лучшую стабильность артериального давления, чем даже изотемпературный диализ [119].

Результаты последних опубликованных исследований свидетельствуют о том, что при низкотемпературном диализе не только снижается частота гипотензивных эпизодов, но и становится менее выраженной бессимптомная интрадиализная гипотензия [37]. Локальные нарушения сократимости миокарда, сопровождающие бессимптомную интрадиализную гипотензию и являющиеся проявлением «оглушения» миокарда, также регистрируются при низкотемпературном гемодиализе в меньшей степени [65]. Последнее наблюдение представляется немаловажным, поскольку в настоящее время бессимптомная интрадиализная гипотензия с «оглушением» миокарда рассматривается как один из механизмов развития недостаточности кровообращения у пациентов на гемодиализе. В 2012 году стартовало многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование, в котором будет изучено влияние температурного баланса в ходе гемодиализа на систолическую функцию левого желудочка [92].

Интересно, что гемодинамическая стабильность, являющаяся одним из основных преимуществ конвективных методик диализной терапии, включая гемофильтрацию, гемодиафильтрацию и даже изолированную ультрафильтрацию, большинством авторов также связывается в первую очередь с охлаждением крови в экстракорпоральном контуре. Так, при сравнении при изотемпературных гемодиализа и гемодиафильтрации разницы в частоте возникновения интрадиализной гипотензии не отмечается [46].

Исследования, проведенные на сегодняшний день, отличались непродолжительностью, и рассматривали преимущественно непосредственные результаты процедуры гемодиализа: гемодинамическую стабильность, переносимость, эффективность и др. Однако уже появились первые исследования, свидетельствующие об улучшении выживаемости при использовании низкотемпературного диализа [63]. Упомянутое исследование носило ретроспективный характер, кроме того, в нем использовалась фиксированная температура диализата – 35,0-35,5°С. Очевидно, для определения влияния низкотемпературного диализа на конечные результаты диализного лечения, необходимы дальнейшие исследования с использованием автоматических систем управления термобалансом.

В заключение можно констатировать, что гипергидратация и интрадиализная гипотензия относятся к ключевым факторам, обусловливающим патологию сердечнососудистой системы у пациентов на программном гемодиализе и определяющим высокие показатели заболеваемости и смертности. Соответственно, разработка и внедрение в клиническую практику мероприятий, направленных на снижение выраженности таких осложнений, позволит повысить продолжительность и качество жизни в этой популяции больных.

Глава 2. Пациенты и методы исследования.

Исследование проводилось на базе отделения гемодиализа ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И.Шумакова». В исследовании приняли участие 417 пациентов, находящихся на программном гемодиализе (таблица 2); и 38 пациентов с почечной дисфункцией, развившейся в периоперационном периоде при кардиохирургических вмешательствах с искусственным кровообращением, а также 28 здоровых субъектов с нормальной функцией почек. На всех этапах участники исследования информировались о целях и способах проведения исследования и о возможных осложнениях, связанных с ним. Все пациенты принимали участие в исследовании осознанно и добровольно.

Характеристика пациентов, принявших участие в исследовании, приведена в таблице 2.

Как видно из таблицы, средний возраст пациентов был несколько ниже в сравнении с показателем в общей популяции пациентов на программном гемодиализе в России (49,0 лет) [9]. Несколько меньшим было и количество пациентов с сахарным диабетом - в целом по России процентное соотношение таких пациентов составляет 11,3%. Такие отличия могут объясняться спецификой учреждения, поскольку практически все пациенты на программный гемодиализ поступали с целью подготовки к трансплантации почки.

На всех этапах исследования было проведено более семисот сеансов гемодиализа, биоимпедансный анализ использовался у 380 больных. Ниже приведены характеристики подгрупп пациентов, принимавших участие в исследовании на разных его этапах, а также описание использованных методик и особенностей проведения сеансов лечения в порядке, соответствующем последовательности описания результатов исследования.

Таблица2. Характеристика пациентов, принявших участие в исследовании.

Всего пациентов	417
Женщин/мужчин	197 / 220
Возраст (лет)	10 – 78 (ср. 46)
Стаж диализа (мес.)	0 – 339 (ср. 53)
Причина развития ХБП(%)	
Хронический гломерулонефрит	58,7
Сахарный диабет	8,1
Поликистоз почек	9,6
Аномалия развития мочевой системы	7,8
Хронический пиелонефрит	8,3
Прочие	7,5

2.1. При исследовании динамики показателя относительного объема крови в ходе отработки сухого веса 21 пациенту, поступавшему для подготовки к трансплантации почки с признаками гипергидратации (13 мужчин и 8 женщин в возрасте от 22 до 54 лет, в среднем – 39 лет), проводилось постоянное, во время каждого сеанса диализа, динамическое исследование показателя ООК при постоянном снижении веса для достижения эуволемии.

Для определения показателя ООК использовались два устройства. Первое – блок «Blood volume monitor» (BVM), инкорпорированный в аппараты 4008S и 5008 (Fresenius Medical Care, ФРГ). В устройстве имеется ультразвуковой датчик, через который проходит специальный сегмент артериальной кровопроводящей магистрали. Каждые 10 секунд датчик генерирует ультразвуковой импульс. При анализе скорости прохождения импульса через кровь блок BVM рассчитывает содержание в крови гемоглобина и гематокрит. Изменения концентрации гемоглобина во времени

определяют изменения показателя ООК. Второе устройство - Crit-line (In-Line Diagnostics Corporation, США) было автономным и имело подобный же принцип определения ООК, за исключением того, что кровь в артериальной магистрали, дополненной специальной кюветой из кварцевого стекла, подвергалась оптическому анализу, а анализ показателя ООК основывался на величине гематокрита. Данные фиксировались в стандартном персональном компьютере при помощи специального программного обеспечения.

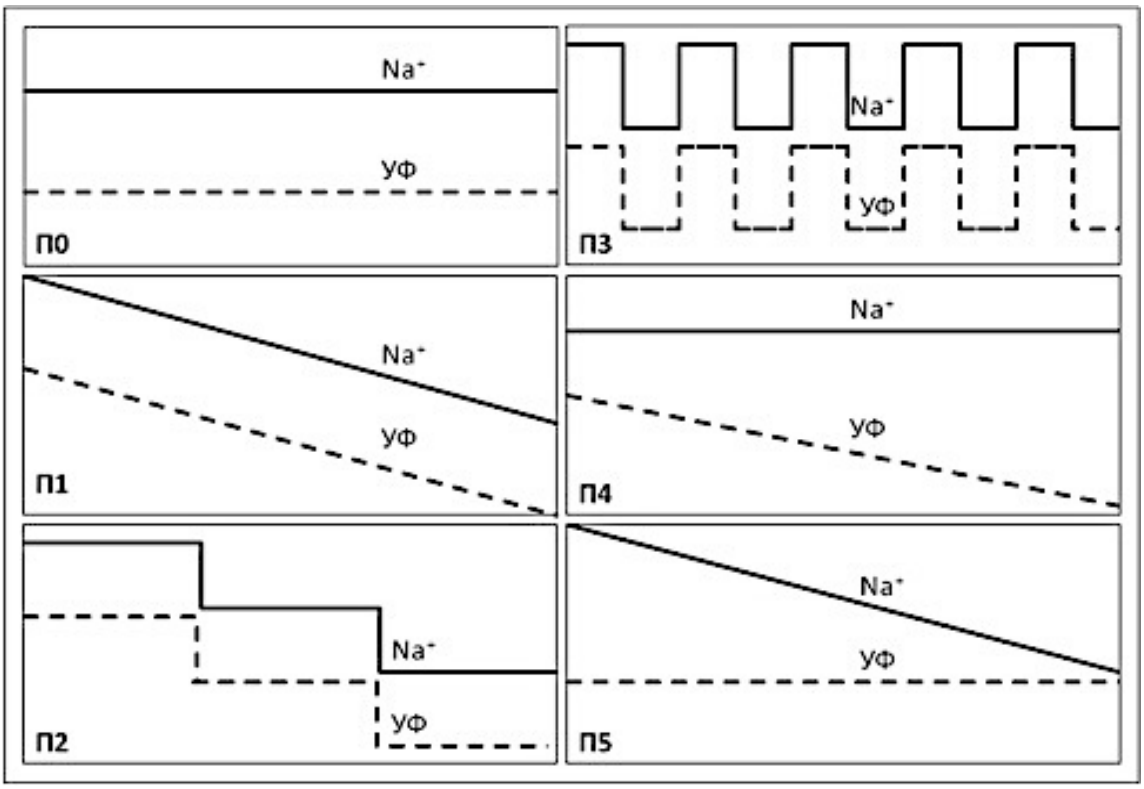
2.2. При исследовании биоимпедансного анализа для оценки статуса гидратации использовались два устройства. Первое – биоимпедансный анализатор Медас (РФ) с использованием четырех электродов, расположенных на руке и ноге с одной стороны и измерением на трех частотах переменного тока. Второе - устройство для биоимпедансной спектрометрии BCM («Body Composition Monitor», Fresenius Medical Care, ФРГ). В данном устройстве используется метод многочастотной биоимпедансной спектрометрии с частотой измерения от 5 до 1000 кГц и стандартным расположением электродов – на кисти и стопе с одной стороны. Результаты измерений фиксировались в персональном компьютере при помощи специальной программы. Принцип биоимпедансного анализа подробно описан в обзоре литературы.

БИС была проведена у 28 здоровых субъектов с нормальной функцией почек (16 женщин и 12 мужчин в возрасте от 22 до 65 лет) и 380 пациентов, находящихся на программном лечении гемодиализом (196 женщин и 184 мужчин в возрасте 15 – 78 лет, в среднем – 54 года со стажем диализного лечения от 0 до 339 месяцев). При этом в некоторых случаях измерения проводились неоднократно в течение длительного, более 5 лет промежутка времени. Измерения производились непосредственно перед проведением сеанса гемодиализа, а у 32 пациентов были проведены измерения до и после сеанса гемодиализа.

2.3. Исследование динамики показателя относительного объема крови в ходе сеанса гемодиализа проводилось в три этапа. На первом этапе во

время 30 сеансов гемодиализа у 15 пациентов (8 мужчин и 7 женщин в возрасте от 21 года до 54 лет, в среднем – 37 лет, с уровнем гемоглобина до диализа от 76 до 122 г/л) сравнивались показания двух мониторов относительного объема крови (ООК) и проводилась верификация показаний мониторов по лабораторным показателям гемоглобина и гематокрита до и после сеанса гемодиализа.

Рисунок 3. Профили концентрации иона натрия и скорости УФ, применявшиеся на втором этапе исследования.



На втором этапе 32 пациентам (17 мужчин и 15 женщин в возрасте от 21 года до 64 лет, в среднем – 35 лет) с отработанным «сухим весом», длительно (от 16 до 273 месяцев) находящимся на программном гемодиализе, проводилось по 6 последовательных гемодиализов с определением ООК. Первый диализ проводился при постоянных значениях натрия диализата и скорости ультрафильтрации, пять последующих – с профилированием натрия и ультрафильтрации в различных сочетаниях, представленных на рисунке 3.

Пациенты при этом инструктировались относительно потребления жидкости с целью обеспечения сопоставимых показателей объема

ультрафильтрации в ходе всех шести процедур. Последовательность применения различных профилей была случайной. В ходе процедур помимо показателя ООК фиксировались артериальное давление и частота сердечных сокращений, а также жалобы пациентов и эпизоды плохого самочувствия, требующие вмешательства персонала.

На третьем этапе в исследовании приняли участие 63 пациента, находящихся на программном гемодиализе, 29 женщин и 34 мужчины в возрасте от 10 до 67 лет (в среднем – 42 года) и 28 пациентов с острым повреждением почек (ОПП), развившемся после кардиохирургических вмешательств с искусственным кровообращением, 20 мужчин и 8 женщин в возрасте от 42 до 76 лет (в среднем – 61 год). В общей сложности на этом этапе было проведено 268 сеансов диализа с мониторингом ООК.

Сеансы бикарбонатного диализа или гемодиафильтрации «on line» с профилированием натрия и ультрафильтрации продолжительностью 3 – 5 часов проводились на аппаратах 4008S (Fresenius Medical Care, ФРГ) при скорости кровотока от 220 до 380 мл/мин, обеспечивающей показатель Kt/V за процедуру не менее 1,3. Состав диализата: Na^{+} - 132-142; K^{+} - 2,0 – 4,0; Ca^{++} - 1,5 или 1,75; Mg^{++} - 0,5; $HCO3^{- -}$ - 30 – 37, глюкоза 0 - 10 (ммоль/л). Колебания содержания Na+ в диализате от базовой величины при профилировании были максимально разрешенными программой диализного аппарата (± 8%). В ходе сеансов регистрировались показатели частоты сердечных сокращений и артериального давления, а также субъективные ощущения пациентов. Эпизоды гипотензии расценивались как снижение систолического артериального давления более, чем на 20 мм рт. ст., требующее вмешательства медицинского персонала.

2.4. При исследовании влияния температурного баланса в ходе гемодиализа на частоту интрадиализной гипотензии использовался монитор температуры крови Blood Temperature Monitor(BTM) в составе аппаратов для гемодиализа Fresenius серий 4008 и 5008 (Frsenius Medical Care, ФРГ). В данном мониторе в непрерывном режиме измеряется температура

крови в артериальной и венозной кровопроводящих магистралях, и в зависимости от результатов измерения изменяется температура диализирующей жидкости, контактирующей с кровью пациента в диализаторе. Монитор позволяет проводить термонейтральный диализ, при котором обеспечивается равенство температуры на входе и выходе экстракорпорального контура; изотермический диализ, в ходе которого температура диализирующей жидкости меняется таким образом, чтобы обеспечить постоянство температуры крови, поступающей в экстракорпоральный контур; а также диализ с заданной величиной баланса термальной энергии – положительной или отрицательной. Кроме того, за счет создания температурного болюса устройство позволяет оценивать величину рециркуляции в сосудистом доступе.

При изучении закономерностей температурного баланса в ходе сеансов гемодиализа в исследовании приняли участие 24 стабильных диализных пациента, 15 мужчин и 9 женщин в возрасте от 23 до 56 лет, в среднем – 42,4 года. Диализный стаж составлял не менее 9 месяцев, у пациентов не отмечалось признаков инфекционных заболеваний и сахарного диабета.Впоследствии в клинической практике мы применяли изотемпературный гемодиализ у 19 пациентов, отличавшихся склонностью к интрадиализной гипотензии. Данная группа пациентов состояла из 10 мужчин и 9 женщин в возрасте 32 – 72 (в среднем – 58) лет, у 4 пациентов причиной почечной недостаточности явился сахарный диабет; продолжительность лечения диализом составляла 4 – 97 (в среднем – 23) месяцев.

2.5. Программа гемодиализного лечения.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием электронных таблиц «Exel»и программы «Statistic for Windows 6.0». Средние величины представлены в виде M ± σ. Достоверность различий средних и относительных величин вычислялась по коэффициенту Стьюдента с 95% интервалом конфидентности.Сравнение средних и относительных величин проводилось также при помощи дисперсного анализа. Для анализа корреляцийиспользовался показатель *Pearson.* Сравнительная частота развития осложнений при использовании различных модальностей диализа оценивалась по величинам относительного риска (RR) и относительных шансов наступления события (OR).

Определения терминов и понятий.

- ***Интрадиализная гипотензия*** *– снижение систолического артериального давления в ходе сеанса гемодиализа более, чем на 20 мм рт. ст., сопровождающееся симптоматикой и требующее вмешательства медицинского персонала.*
- ***Низкотемпературный диализ*** *– проведение сеанса лечения с температурой диализирующей жидкости ниже физиологической (менее 36°С). При использовании температурного монитора возможно проведение* ***термонейтрального диализа****, при котором отрабатывается равенство температуры крови на входе в экстракорпоральный контур и на выходе из него, а также* ***изотемпературного диализа****, при котором обеспечивается постоянство температуры крови на входе в экстракорпоральный контур за счет автоматического изменения температуры диализирующей жидкости.*
- ***Относительный объем крови*** *– изменения объема крови относительно исходной величины, оценивающиеся по изменениям концентрации веществ, не удалямых с ультрафильтратом, например, гемоглобина.*
- ***Относительная гипергидратация–*** *величина гипергидратации, отнесенная к объему внеклеточнй жидкости.*
- ***Профилирование концентрации натрия и ультрафильтрации*** *– проведение сеанса лечения с изменяемой по заданной программе пропорцией смешивания, обеспечивающей соответствующее изменение концентрации электролитов в диализирующей жидкости, а также с изменяемой скоростью ультрафильтрации.*

Глава 3. Результаты исследования и их обсуждение.

3.1. Методы объективизации величины сухого веса.

Как уже отмечалось, чрезвычайно важной представляется отработка объективных критериев достижения пациентом "сухого веса" в ходе программного диализа. На сегодняшний день предложено немало таких критериев. Мы в своем исследовании намеревались сосредоточиться на тех методиках, которые могут применяться непосредственно в центре диализа, то есть будут полезны при курации амбулаторных пациентов, составляющих абсолютное большинство диализной популяции.

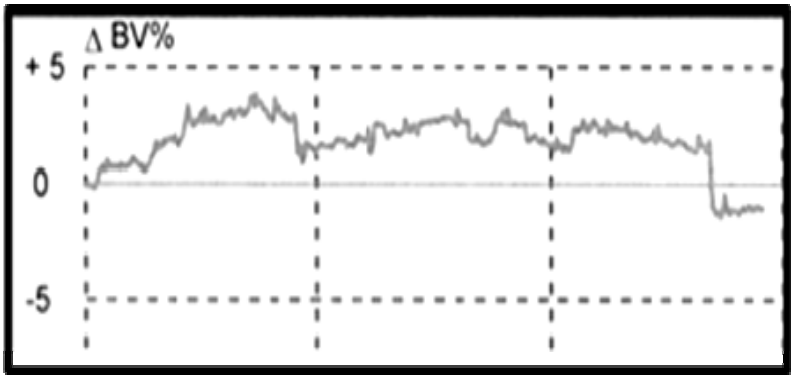
3.1.1. Показатель относительного объема крови при отработке сухого веса.

На данном этапе исследования пациентам, поступавшим для подготовки к трансплантации почки с признаками гипергидратации, проводилось постоянное, во время каждого сеанса диализа, динамическое исследование показателя ООК при постоянном снижении веса для достижения эуволемии.Максимальная величина гипергидратации в данной группе пациентов по данным динамического наблюдения составила 14 литров.

При исследовании показателя ООК у пациентов с выраженной гипергидратацией была отмечена монотонность кривой снижения ООК в ходе сеанса гемодиализа и незначительные величины максимального снижения ООК. У некоторых пациентов отмечалось парадоксальное повышение ООК в ходе процедуры (рисунок 4), что мы связывали с исходной гипонатриемией – нередким явлением у перегруженных жидкостью пациентов на гемодиализе.

При проведении диализа с более высоким содержанием натрия в диализате происходил соответствующий рост концентрации натрия в плазме пациента, что приводило к активному восполнению привлечению жидкости из интерстициального пространства и увеличению внутрисосудистого объема.

Рисунок 4. Парадоксальное повышение ООК в ходе диализа у пациента с выраженной гипергидратацией и гипонатриемией.

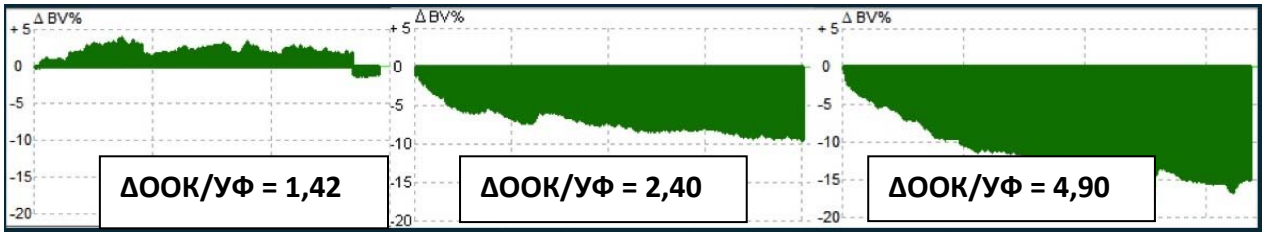


Отношение максимального снижения ООК в процентах к объему ультрафильтрации в литрах (ΔООК/УФ) не превышал 2,5 ни в одном из случаев.

Для сравнения отметим, что у пациентов с отработанной «сухой» массой этот показатель никогда не был менее 2,6 и в абсолютном большинстве случаев превышал 3,3. При снижении массы тела, то есть по мере приближения пациента к состоянию нормогидратации, увеличивалось максимальное снижение ООК, а коэффициент ΔООК/УФ у всех 21 пациента становился выше 3,5.

В качестве иллюстрации можно привести серию измерений ООК у пациента в ходе отработки сухого веса (рисунок 5). В ходе первого сеанса лечения, когда предиализная гипергидратация по данным БИА составляла 9 литров, отмечалось парадоксальное увеличение ООК даже на фоне массивной (3,2 литра) ультрафильтрации. При снижении предиализной гипергиратации до 5 литров кривая ООК приобрела характерный для большинства пациентов на ПГД вид, однако отношение максимального снижения ООК к объему УФ (ΔООК) оставалось невысоким – 2,4 %/л. При гипергидратации 2,5 литра и УФ, равной 3,5 литра, показатель ΔООК достиг 4,9 %/л.

Рисунок 5. Изменение наклона кривой ООК и увеличение коэффициента ΔООК/УФ в ходе трех сеансов гемодиализа по мере приближения к сухому весу у пациента с исходной гипергидратацией.



Нетрудно заметить, что при наличии выраженной гипергидратации кривая, характеризующая изменения ООК, не просто монотонна, но и имеет периоды роста, несмотря на продолжающуюся активную ультрафильтрацию. При достижении сухого веса характер кривой приобретает стандартный для стабильных пациентов «логарифмический» вид, когда довольно быстрое падение ООК в начале сеанса сменяется более равномерным его снижением в оставшиеся часы. Связано это, очевидно, с гемоконцентрацией, усиливающей привлечение жидкости в сосудистое русло.

Таким образом, на данном этапе исследования было определено, что при выраженной гипергидратации восполнение внутрисосудистого объема в ходе диализа происходит активнее, и ультрафильтрация не сопровождается выраженным его обеднением, о чем можно судить по характеру кривой ООК. Монотонность кривой изменений ООК и, тем более, в сочетании с периодами его роста, не обусловленных какими-либо манипуляциями, например, изменениями концентрации натрия в диализирующем растворе или введением осмотически активных веществ, свидетельствует о наличии гипергидратации.

Коэффициент ΔООК/УФ, не превышающий 2,5-2,6, несомненно свидетельствует о состоянии гипергидратации. У пациентов с отработанным сухим весом величина этого коэффициента практически всегда превышает 3,5.

3.1.2. Биоимпедансный анализ как средство оценки статуса гидратации.

Несмотря на то, что биоимпедансный анализ начал внедряться в клиническую практику еще в середине XX века, практически одновременно с программным гемодиализом, его реальное внедрение в практику диализа относится к последнему десятилетию. Связано это в первую очередь с тем, что основной показатель биоимпедансного анализа – фазовый угол, характеризующий соотношение активного и реактивного сопротивления и зависящий от степени гидратации тканей, малоприменим в клинической практике. Для разработки математических моделей преобразования исходных величин биоимпедасного анализа в окончательные клинические показатели и накопления базы рефересных значений и потребовался столь длительный промежуток времени.

По нашему опыту, биоимпедансный анализатор, не оснащенный отработанным в диализной популяции программным обеспечением, не позволяет оценить степень гидратации диализных пациентов. Это показал наш опыт применения стандартного устройства с программой, рассчитанной на использование у здоровых субъектов в спортивно-оздоровительной практике. Сравнение данных биоимпедансного анализа с клиническими показателями не позволяло оценить его результаты как удовлетворительные.

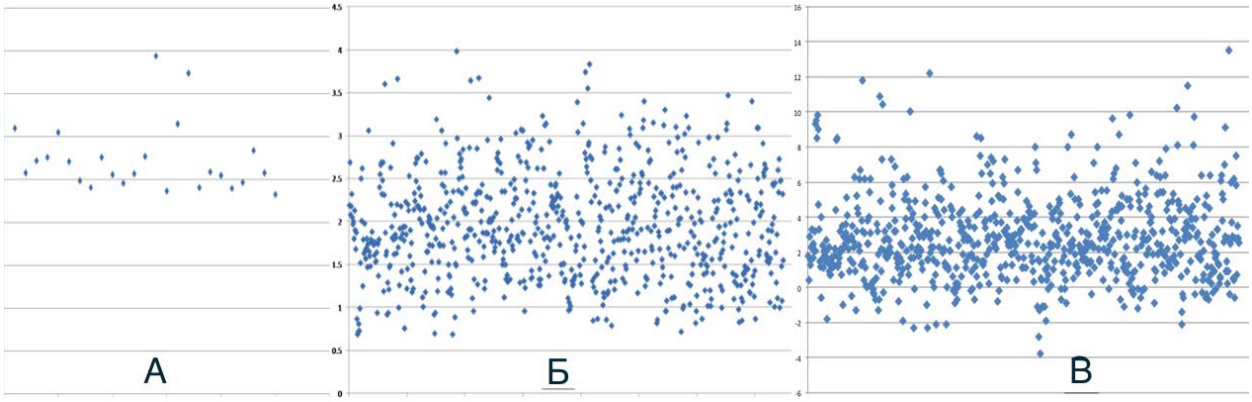
В настоящее время имеются приборы для биоимпедансного анализа, рассчитанные на применение у диализных пациентов и оснащенные соответствующим программным обеспечением.

На данном этапе исследованияБИА был проведен у 28 здоровых субъектов с нормальной функцией почек и 380 пациентов, находящихся на программном лечении гемодиализом. При этом в некоторых случаях измерения проводились неоднократно в течение длительного, более 5 лет промежутка времени. Измерения производились непосредственно перед проведением сеанса гемодиализа, а у 32 пациентов были проведены измерения до и после сеанса гемодиализа.

Распределение величины фазового угла на терминальных частотах измерения – минимальной 5 кГц и максимальной 1000 кГц при БИА у внешне

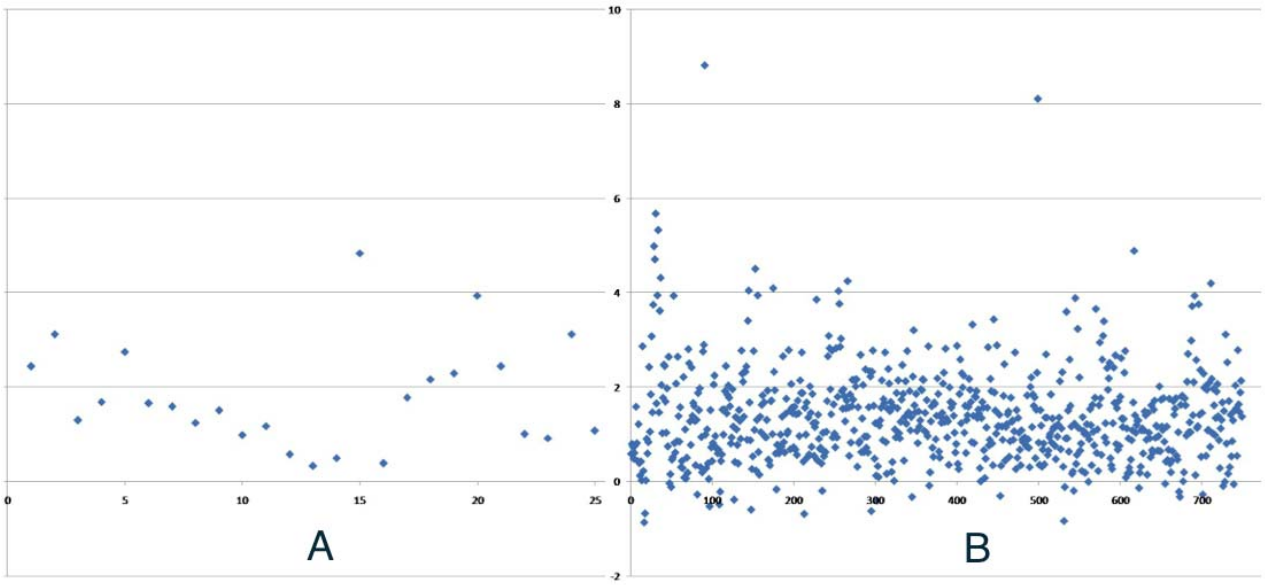
здоровых субъектов и пациентов на программном гемодиализе представлено на рисунках 6 и 7. Фазовый угол (ФУ) является основной исходной величиной БИА, на основании которой производятся расчеты показателей гидратации и состава тела. Для тока низкой частоты – 5 кГц (рисунок 6) доступно преимущественно внеклеточное пространство, соответственно изменения ФУ характеризуют внеклеточную гидратацию. У здоровых субъектов (А) медиана величины ФУ составила 2,58°, что существенно отличалось от показателя в группе пациентов на программном гемодиализе (Б) – 1,91° (средние – 2,73 ± 0,40 *vs* 1,96 ± 0,54; P < 0,001). Соответственно распределилась и величина гипергидратации у пациентов на программном гемодиализе (В) – данное распределение является инверсией величины ФУ.

Рисунок 6. Распределение величины фазового угла при частоте измерения 5 кГц у внешне здоровых субъектов (А) и пациентов на программном гемодиализе (Б) в зависимости от величины гипергидратации (В).



Несколько другая зависимость наблюдалась при БИА с частотой тока 1000 кГЦ (рисунок 7). Величина ФУ у здоровых субъектов (А) не столь значимо отличается от таковой у пациентов на программном гемодиализе (В). Медиана ФУ составила, соответственно, 1,59° и 1,27° (средние – 1,78 ± 0,53 *vs* 1,59 ± 0,97; NS). Связано это с тем, что для тока высокой частоты становится доступным внутриклеточное пространство, и влияние внеклеточной гидратации нивелируется.

Рисунок 7. Распределение величины фазового угла при частоте измерения 1000 кГц у внешне здоровых субъектов (А) и пациентов на программном гемодиализе (В).



БИА, проводящийся на различных частотах и именуемый поэтому биоимпедансной спектрометрией, позволяет рассчитать величину гидратации отдельно вне- и внутриклеточного пространства, а на основании этих данных – и состав тела субъекта. В таблице 3 приведены основные расчетные показатели БИА у здоровых субъектов и пациентов на программном гемодиализе. По основным антропометрическим данным – росту: 167,6 ± 7,1*vs*168,6 ± 10,3 (см) (NS) и весу: 70,8 ± 10,9*vs*69,9 ± 12,4 (кг) (NS) - эти группы не различались, как и по величинам, характеризующим развитие мышечной и жировой массы – индексам безжировой и жировой массы.

Гипергидратация в группе пациентов на программном гемодиализе колебалась в широких пределах – от отрицательных значений у пациентов с недооцененным сухим весом до 15 кг, в среднем 2,8 ± 1,5 л, в отличие от показателя у здоровых субъектов, где гипергидратация отсутствовала (0,04 ± 0,25 л, P < 0,001). Соответственно большим у пациентов на программном

гемодиализе был и общий объем воды в организме: 36,0 ± 4,5 л против 34,0 ± 2,0 л у здоровых субъектов (P < 0,05). При этом различий в объемах внутриклеточной жидкости не отмечалось, а достоверно большим у пациентов на программном гемодиализе был объем внеклеточной жидкости: 17,4 ± 3,4 л в сравнении с 15,1 ± 1,2 л (P < 0,05). Интересно, что экспансии внутриклеточного объема нам не удалось выявить даже при выделении в отдельную группу пациентов со значительной, превышающей 3 литра (в среднем – 7,0 ± 2,1 л), гипергидратацией, у которых объем внутриклеточной жидкости – 19,0 ± 4,9 л не отличался от такового у здоровых субъектов - 18,9 ± 1,7 л (NS).

Таблица3**.** Основные расчетные показатели БИА у здоровых субъектов и пациентов на ПГД.

Показатель	**Здоровые субъекты**	**Пациенты на ПГД**	**Достоверность различия**
Масса тела (кг)	70,8 ± 10,9	69,9 ± 12,4	NS
Рост (см)	167,6 ± 7,1	168,6 ± 10,3	NS
Индекс массы тела (кг/м^2)	25,1 ± 3,2	24,5 ± 5,3	NS
Индекс безжировой массы (кг/м^2)	13,6 ± 2,1	13,2 ± 3,07	NS
Индекс жировой массы (кг/м^2)	11,6 ± 4,0	10,3 ± 3,8	NS
Общий объем воды в организме (л)	34,0 ± 2,0	36,0 ± 4,5	P < 0,05
Избыточный объем - гипергидратация (л)	0,04 ± 0,25	2,8 ± 1,5	P < 0,0001
Внеклеточная жидкость (л)	15,1 ± 1,2	17,4 ± 3,4	P < 0,05
Внутриклеточная жидкость (л)	18,9 ± 1,7	18,6 ± 3,1	NS
Отношение объемов вне- и внутриклеточной жидкости	0,81 ± 0,02	0,96 ± 0,12	P < 0,01

Это еще раз свидетельствует о том, что гипергидратация у пациентов на программном гемодиализе захватывает только внеклеточный сектор. Такое заключение подтверждается также и тем наблюдением, что при повторном проведении БИА через 30 минут после окончания сеанса лечения у 32

пациентов мы не отмечали снижения внутриклеточного объема. Более того, отмечалось его некоторое увеличение, что можно объяснить перераспределением жидкости под воздействием более высокой внутриклеточной концентрации осмотически активных веществ, прежде всего – мочевины.

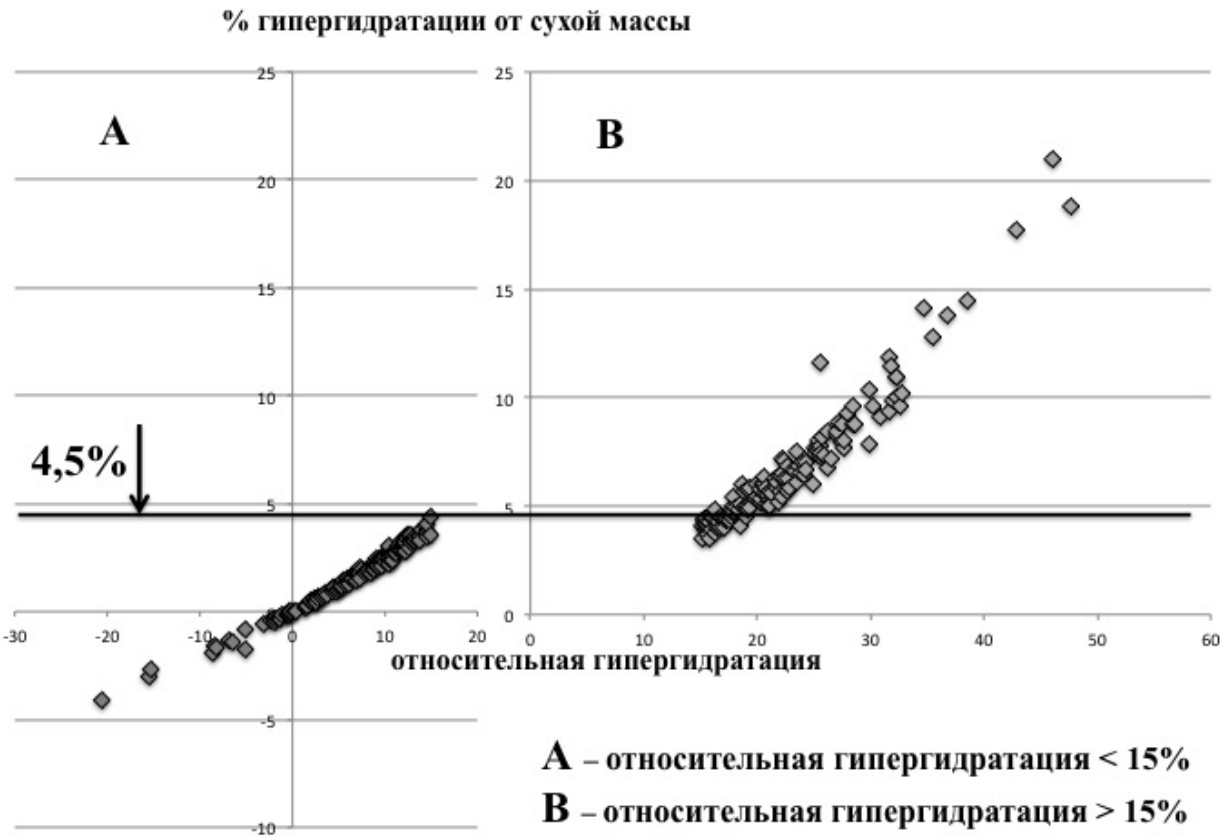
При первом проведении БИА у пациентов, поступавших для пересадки почки, гипергидратация, превышающая 15% внеклеточного объема отмечалась в 41% случаев. При анализе абсолютной величины отклонения показателя гидратации от референсного, характерного для здоровых субъектов, значения, было отмечено ее максимальное отклонение при первом измерении на момент поступления: 3,7 ± 1,4 л и существенное снижение до 1,9 ± 1,2 л при последнем у каждого конкретного пациента измерении ($P < 0,01$). Это свидетельствует в пользу того, что регулярное применение БИА позволяет объективизировать состояние эуволемии как в случаях массивной ПГ, так и при недооценном сухом весе пациента.

Величина предиализной гипергидратации в общей группе диализных пациентов колебалась в чрезвычайно широких пределах: от – 2,3 л у пациента с недооцененным сухим весом до 16 л у пациента с выраженной гипергидратацией, соответственно среднее значение составило 2,77 ± 2,03 л. При этом относительная гипергидратация (ОГ), то есть соотношение объема гипергидратации к объему ВЖ составляла в среднем 14,7 ± 10,3 %.

Показатель ОГ может оказаться весьма полезным в клинической практике. На сегодняшний день стандарты диализного лечения предполагают соотнесение величины предиализной гипергидратации к массе тела и рекомендуют ограничивать междиализную прибавку 4,5% сухого веса пациента. Вероятно, соотношение междиализной прибавки и объема ВЖ более точно отражает предиализную перегрузку жидкостью. На рисунке 8 представлена зависимость величины междиализной гипергидратации, выраженной в % сухой массы тела и ОГ (% ВЖ).

Как видно из графиков, величина ОГ менее 15% (слева) гарантирует попадание пациента в допустимые по стандартной величине – 4,5% сухой массы – рамки междиализной гипергидратации. Напротив, в достаточно

Рисунок 8. Зависимость величины относительной гипергидратации и стандартного показателя – величины гипергидратации в процентах сухого веса.



большом количестве случаев соблюдение этого стандартного требования не гарантирует, что величина ОГ не превысит 15% (справа). Связано это, очевидно, с тем, что простое выражение величины гипергидратации в процентах массы тела неучитывает ни особенности состава тела пациента, такие, например, как индекс массы тела, ни даже пол пациента. Гораздо более ценным в этом смысле представляется показатель гипергидратации, оценивающий ее величину в процентах от объема ВЖ, то есть того сектора, экспансия которого и наблюдается у диализных пациентов. Достоверное

влияние показателя относительной гипергидратации на результаты лечения продемонстрировано в ряде исследований [129].

Весьма неожиданными оказались незначительные показатели корреляции между величиной артериального давления, как систолического, так и диастолического, и относительной гипергидратацией в общей группе диализных пациентов: r=0,30 (P<0,05) и r=0,28 (P<0,05) соответственно (таблица 4).

Таблица 4. Показатели корреляции величины относительной гипергидратации с различными параметрами.

Показатель	**Коэффициент корреляции (r)**	**Достоверность корреляции (P)**
Индекс массы тела	-0,14	P > 0,05 (0,26)
Индекс жировой массы	-0,20	P > 0,05 (0,22)
Индекс тощей массы	-0,22	P > 0,05 (0,16)
Рост	0,13	P > 0,05
Клеточная масса	-0,14	P > 0,05
Общая вода организма	0,04	P > 0,05
Отношение вне/внутри-клеточная вода	0,81	P < 0,001
Систолическое АД	0,30	P < 0,05
Диастолическое АД	0,28	P < 0,05

Также не было выявлено различий в величине артериального давления при разделении пациентов по уровню относительной гипергидратации: менее 15% или более 15%, - среднее артериальное давление (САД) в этих группах составило соответственно 100 ± 14 мм рт.ст. и 98 ± 16 мм рт.ст. (NS). Подобное наблюдение нельзя объяснить влиянием недостаточности кровообращения, которая может извращать корреляцию величины гипергидратации и артериальной гипертензии. Для пациентов, поступающих в Центр с целью трансплантации почки, подобное осложнение не было универсальным. Объяснением может служить то обстоятельство, что

артериальное давление у пациентов фиксировалось непосредственно перед проведением БИА и сеанса диализа, то есть после приема гипотензивных препаратов. Скорее всего, мощная гипотензивная терапия, способная даже при выраженной гипергидратации практически нормализовать артериальное давление, и оказывала влияние. Количество применяемых антигипертензивных препаратов в этих двух группах отличалось весьма значимо: в среднем 1,2 на пациента в группе с ОГ менее 15% и 3,1 на пациента в группе с ОГ свыше 15% ($P<0,01$). Это свидетельствует в пользу прямой связи объемной перегрузки и артериальной гипертензии.

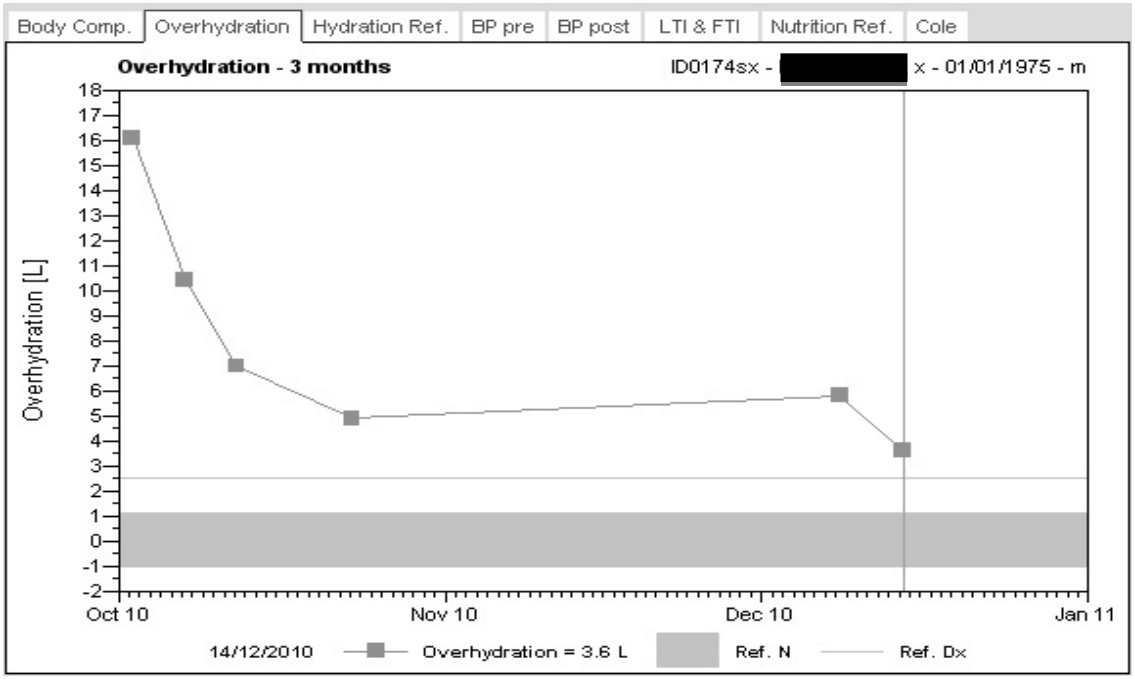
В этой связи нельзя не упомянуть об отдельной категории больных с недостаточностью кровообращения, у которых склонность к артериальной гипотензии может сочетаться со значительной гипергидратацией, а достижение сухого веса приводит к повышению АД. В подобной ситуации возможность инструментальной достоверной оценки уровня гипергидратации представляется особенно ценной[23]. Кроме того, подобное наблюдение еще раз косвенно свидетельствует в пользу необходимости амбулаторного мониторинга артериального давления.

При выделении в отдельную группу 14 пациентов, поступавших в наш Центр для обследования или подготовки к трансплантации почки со значительной, более 20%, ОГ (8 мужчин и 6 женщин, в возрасте от 27 до 53 лет, в среднем – 38 лет), которым проводилась последовательная дегидратация во время диализного лечения, зависимость артериального давления от уровня ОГ становилась гораздо более явной, коэффициент корреляции ОГ и систолического артериального давления достигал $r=0,51$ ($P<0,05$). В подобных случаях, при наличии выраженной гипергидратации при вводе в стабильную диализную программу, БИА оказывается очень полезным, поскольку позволяет оценить весь массив избыточной жидкости еще в дебюте лечения. Такая информация существенно облегчает более быстрое достижение состояния эуволемии. При этом большую помощь оказывал мониторинг относительного объема крови в ходе сеанса диализа, алгоритм применения

которого был описан в предыдущей главе. Применение мониторинга относительного объема крови позволяет не только избежать интрадиализной гипотензии в ситуации, когда скорость ультрафильтрации превышает обычные значения, но и исключить отрицательное влияние внутрисосудистой гиповолемии на функции миокарда. Некоторые авторы в подобной ситуации рекомендуют также использовать сочетание различных методик БИА, при этом измерение биоимпеданса всего тела перед процедурой позволяет оценить масштаб гипергидратации, а сегментарный БИА в ходе процедуры – адекватность скорости ультрафильтрации [49].

В качестве примера использования БИА при отработке сухого веса можно привести график динамики уровня гипергидратации при подготовке пациента М. к трансплантации почки (рисунок 8).

Рисунок 8. Динамика уровня предиализной гипергидратации в течение 2,5 месяцев при подготовке пациента к трансплантации почки.



Интересной представляется также отрицательная корреляции уровня ОГ с индексом массы тела (таблица 4), не достигшая, к сожалению, статистической достоверности. При этом обратная корреляция степени ОГ перед диализом оказалась более значимой для показателя индекса тощей

массы тела в сравнении индексом жировой массы. Подобная тенденция позволяет предположить, что «благополучные» пациенты на гемодиализе (а хорошее развитие мышечной массы можно рассматривать в качестве интегрального признака благополучия) менее склонны к существенной междиализной прибавке в весе.

Значимая прямая корреляция степени ОГ и отношения ВКЖ/КЖ ($r=0,81$; $P<0,001$) (таблица 4) еще раз подчеркивает то обстоятельство, что гипергидратация у пациентов на гемодиализе затрагивает внеклеточное пространство, а внутриклеточное оказывается защищенным от избытка жидкости.

Для верификации данных БИА в начале его применения была обследована подгруппа стабильных пациентов со стажем диализного лечения в нашем центре от 3 до 25 лет и клинически достоверно отработанным сухим весом (17 женщин и 15 мужчин в возрасте от 26 до 74 лет). Средняя предиализная гипергидратация составляла 1,92 ± 0,43 л по сравнению с состоянием эуволемии по данным БИА. Дегидратация после процедуры в сравнении с этими данными в среднем равнялась 0,77 ± 0,21 л; что соответствовало средней ультрафильтрации 2,65 ± 0,14 л. В этой подгруппе данные БИА вполне соответствовали клиническим показателям и не вызывали сомнений.

Данные БИА относительно гипергидратации представлялись заниженными (0,3 – 0,7 л в сравнении с 2,5 – 3 л по клинической оценке) у трех пациенток средних лет со стандартными показателями веса и индекса массы тела. В данной ситуации мы не можем полностью исключить возможности ошибочной клинической оценки сухого веса, однако стоит упомянуть об отсутствии каких-либо симптомов избыточной дегидратации в ходе сеансов гемодиализа. Очевидно, такое наблюдение можно объяснить индивидуальными отклонениями от стандартной модели, которая используется в программном обеспечении анализатора БИА. Подтверждением такого предположения может служить то обстоятельство, что в данных трех

случаях соотношение ВКЖ/КЖ по расчетам БИА было достоверно ниже, чем у остальных пациентов данной группы диализных пациентов: 0,86 ± 0,24 vs 0,93 ± 0,17 (P <0,05).

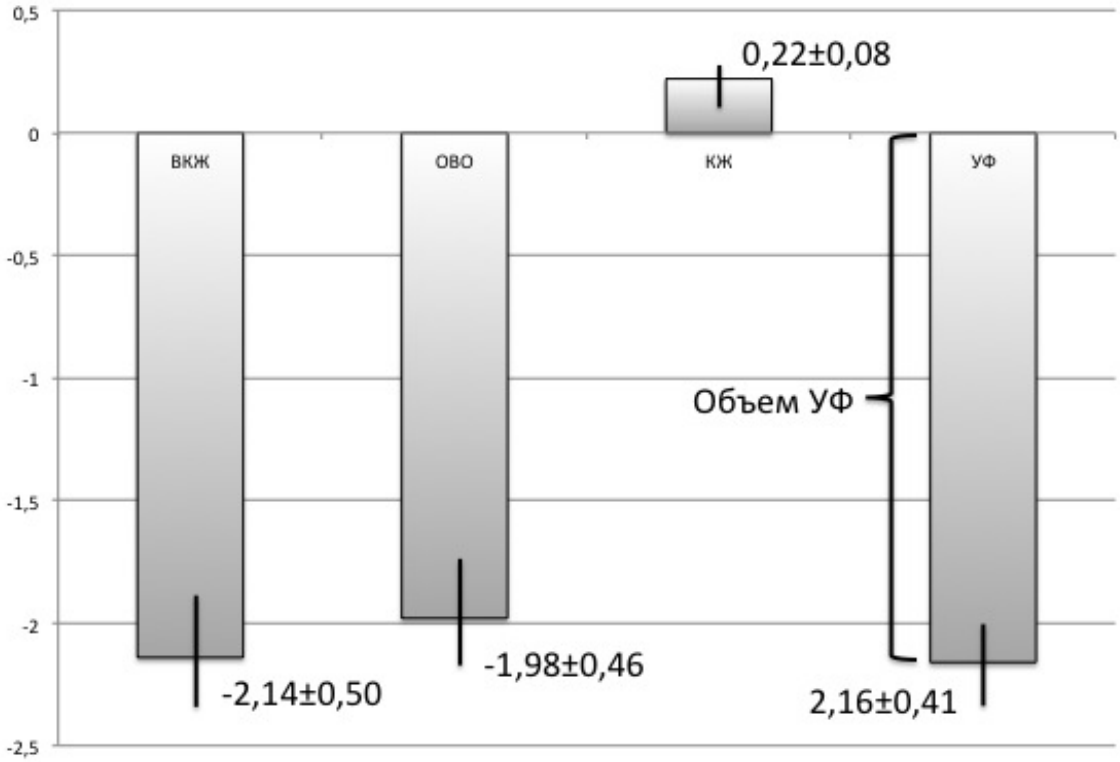
В этой связи некоторые авторы рекомендуют не использовать стандартную модель состава тела, а ориентироваться на первичные результаты БИА, прежде всего – величину фазового угла. Однако в рутинной клинической практике такой подход представляется малоупотребимым и неудобным для длительного мониторинга вследствие сложности клинической интерпретации.

Для изучения динамики в ходе гемодиализного лечения объемов ОВО, ВКЖ и КЖ 32 пациентам, 17 мужчинам и 15 женщинам в возрасте от 24 до 74 лет, в среднем – 42 года, проводился БИА до и после сеансов гемодиализа. Измерение после процедуры производилось через 20 – 25 минут после отключения от аппарата искусственной почки. Результаты измерений – динамика объемом ОВО, ВКЖ и КЖ представлены на рисунке 9.

Характерным было увеличение объема КЖ после сеанса лечения у большинства пациентов – 26 из 32. Изменения объема КЖ колебались впределах от – 0,4 до + 0,8 л и в среднем составили 0,22 ± 0,08 л.

Увеличение внутриклеточного объема после сеанса гемодиализа вполне объяснимо, как проявление синдрома нарушенного равновесия, когда высокая концентрация осмотически активных веществ, прежде всего – мочевины, привлекает в клетки жидкость из интерстициального пространства. Очевидно, что для 6 пациентов, у которых через 20 минут после окончания процедуры не отмечалось увеличение внутриклеточного объема, была характерна более быстрая эквилибрация вне- и внутриклеточных концентраций, скорость которой достаточно индивидуальна. Изменения внутриклеточного объема после диализа по данным БИА ранее не выявлялись, что может объясняться разной чувствительностью применяемых методик.

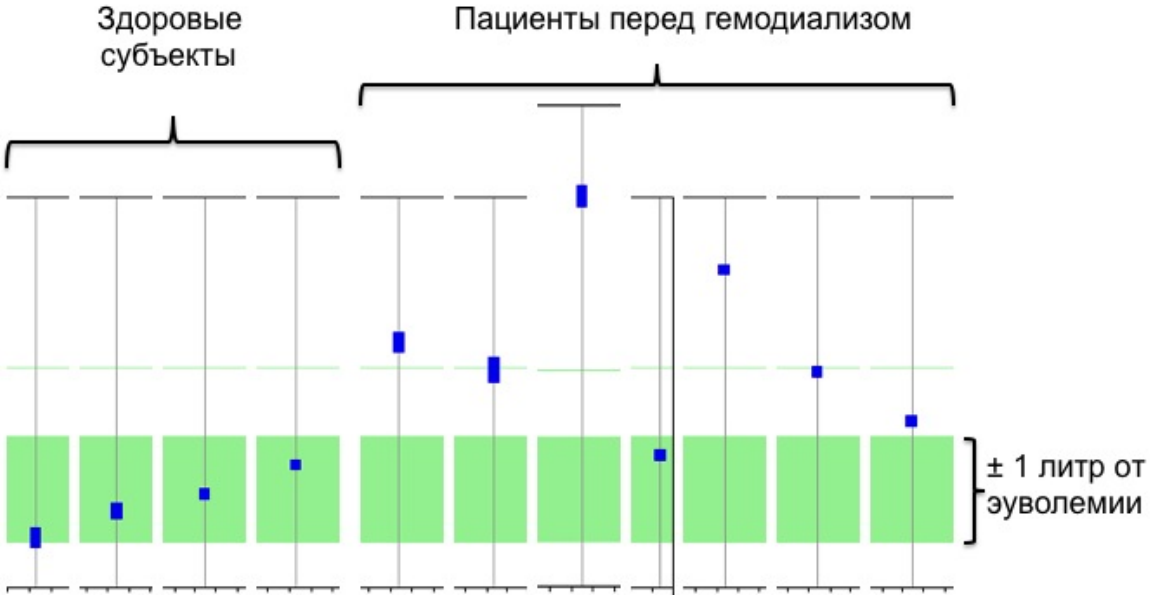
Рисунок 9. Изменения гидратации секторов организма до и после гемодиализа с ультрафильтрацией.



При оценке динамики объемов жидкости в секторах организма до и после гемодиализа отмечалось практически полное совпадение суммы изменений ВКЖ и КЖ с изменением показателя ОВО, разница не превышала 0,4 л. Такое наблюдение вполне объяснимо, поскольку все эти показатели рассчитываются в рамках одной математической модели. А вот совпадение величины изменений объема ОВО с объемом УФ, достигшее практически абсолютной корреляции ($r=0,92$ при $P<0,001$), представляется более ценным и может оцениваться как проявление достоверности показателей БИА. Незначительное расхождение величин изменения ОВО и объема ультрафильтрации в пределах 200 мл определяется величиной реинфузии в процессе отключения пациента.

Для уточнения стабильности показаний БИА 4 внешне здоровым субъектам и 7 диализным пациентам были проведены серийные измерения – по 3 измерения с интервалом 15 минут и заменой электродов. Измерения в каждом случае проводились одним и тем же оператором. Была отмечена высокая стабильность показателей: колебания величин гипергидратации, ОВО не разнились более, чем на 300 мл, а показатель отношения вне- и внутриклеточной воды – более, чем на 0,1.

Рисунок 10. Показатели гипергидратации по данным БИАпри измерении с неопределенным весом.



Более того, в следующей стадии серийных измерений в этой же группе в первом измерении вводился актуальный показатель веса субъекта, во втором вес уменьшался на 5 кг, а в третьем – увеличивался на 5 кг. При этом были получены практически идентичные показатели величины гипергидратации. На рисунке 10 видно, что при графическом отображении величины гипергидратации данные трех разных измерений сливаются в одной точке. Стоит отметить, что величина гипергидратации и у здоровых субъектов и, тем более, у пациентов перед сеансом гемодиализа колебалась в широких пределах.

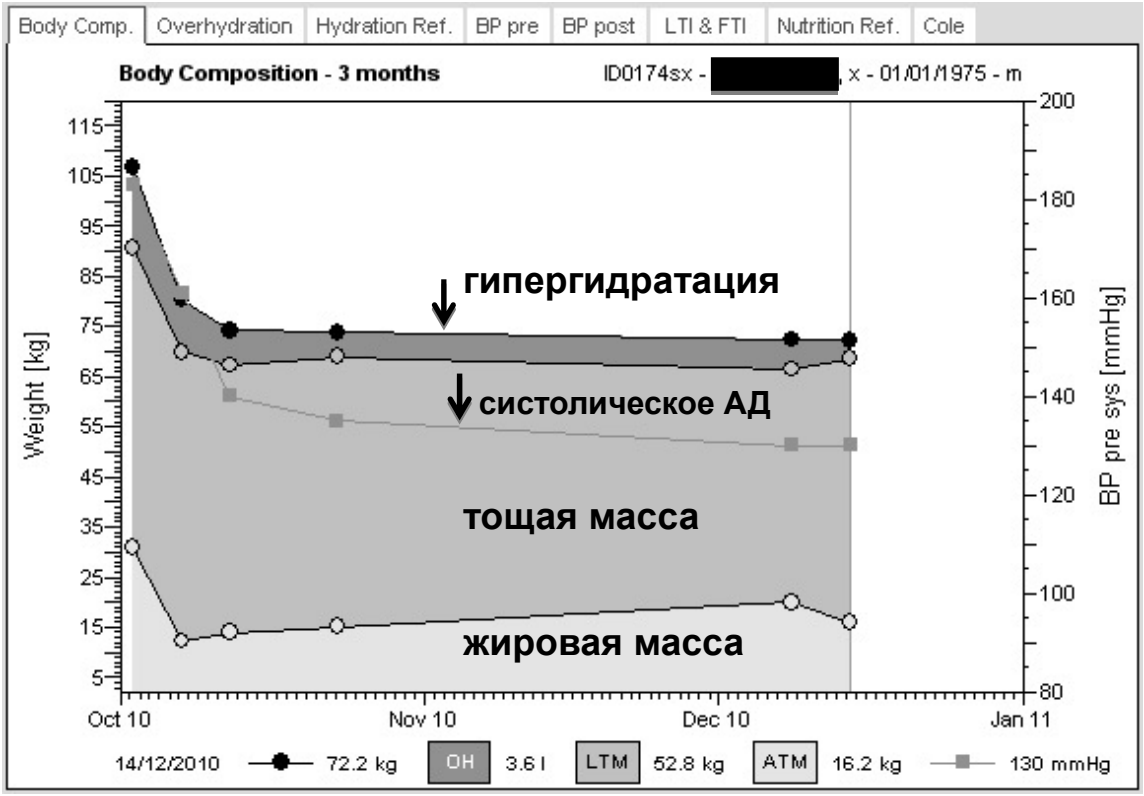
Такое наблюдение может оказаться небесполезным в случаях, когда взвешивание пациента затруднено по клиническим причинам, а верификация величины гипергидратации необходима для программирования процедуры лечения. Точность определения величины объемной экспансии при БИА определяется самой сущностью метода, при котором основными проводниками являются конечности – в стандартном варианте расположения электродов – рука и нога. При этом измерения теоретически могут оказаться неправильными лишь в случаях крайних отклонений от стандартной модели – существенном ожирении или выраженной кахексии.

Достоверность же таких показателей состава тела, как величина тощей и жировой массы зависит от качества применяемой модели в гораздо большей степени. Если параметры гидратации секторов организма рассчитываются по первичным данным БИА –сопротивлению, реактивному сопротивлению и величине фазового угла, характеризующего их соотношение, то оценка тощей массы основывается на величине внутриклеточной гидратации, то есть является производной от производного значения. В стандартной модели величина тощей массы рассчитывается по количеству внутриклеточной жидкости, исходя из опытно полученной величины, равной 0,737. Отсюда понятна абсолютная корреляция показателей КЖ и тощей массы, полученная у обследованных нами пациентов ($r=0,97$; $P<0,0001$). Жировая же масса определяется как простая арифметическая разница массы тела и тощей массы.

На рисунке 11 представлена динамика параметров состава тела пациента М., данные гипергидратации которого ужебыли представлены на рисунке 8. Пациент с поликистозом почек поступил для подготовки к трансплантации почки, гипергидратация по данным БИА при поступлении составляла более 16 литров. Пациенту была проведена билатеральная нефрэктомия. Масса удаленной почечной ткани при БИА проявилась как потеря жировой ткани, что вполне закономерно, так как внутренние органы, даже огромные поликистозные почки, оказывают на показатели БИА незначительное влияние. В последующем отмечалось закономерное увеличение массы жировой ткани,

так как сухой вес пациента прирастал на фоне устранения очага инфекции и адекватного диализного лечения.

Рисунок 11. Параметры состава тела по данным биоимпедансной спектрометрии при подготовке пациента к трансплантации почки.



При динамическом наблюдении у 8 пациентов, которым измерения БИА проводились на всем протяжении использования методики в нашем Центре – около 5 с половиной лет, изменения величин тощей и жировой массы приотдельных измерениях не всегда бывали объяснимы. При этом индивидуальные колебания величины тощей массы в некоторых измерениях были достаточно значимыми и достигали 7,5% сухой массы тела пациента или 12% тощей массы. Подобные наблюдения описаны и в литературе. В частности, при сравнении данных БИА с показателями референсных методик отмечалась высокая корреляция величин тощей и жировой массы, однако индивидуальные колебания при БИА были весьма велики [73].

Тем не менее, при серийных измерениях общая тенденция изменения параметров состава тела у наших длительно наблюдавшихся пациентов оказалась вполне закономерной. У всех 8 пациентов наблюдалось прирастание тощей массы, в среднем – на 2,4 ± 0,7%; что может рассматриваться как проявление полноценности белкового питания и адекватности диализной программы. В то же время показатель жировой массы у 5 из восьми пациентов за время наблюдения снижался, в среднем – на 3,1 ± 0,5%. Подобное наблюдение может служить проявлением недостаточной энергетической полноценности диеты. Однако нельзя исключить и влияние закономерных сезонных колебаний массы тела, поскольку начало применения БИА в нашем Центре происходило в феврале, а анализ базы данных производился в августе.

Возможность мониторировать параметры состава тела в значительной степени способна облегчить оценку белково-энергетической адекватности питания. В настоящее время для оценки мышечной и жировой массы у диализных пациентов традиционно применяются антропометрические измерения и калиперометрия – методы чрезвычайно трудоемкие и не отличающиеся точностью результатов. Для их замены простым и недорогим методом БИА требуются дальнейшие исследования с накоплением достаточного массива доказательств валидности метода.

Таким образом, БИА представляется достоверной методикой объективизации статуса гидратации у пациентов, находящихся на программном лечении гемодиализом. Учитывая простоту проведения и незначительные трудозатраты измерений, дешевизну методики, можно предполагать, что БИА займет главенствующее место среди инструментальных методов оценки степени гидратации и станет стандартным методом в рутинной практике программного гемодиализа. Многочастотный БИА, отличающийся более точными результатами при оценке распределения жидкости по секторам организма, может стать полезным инструментом изучения и мониторинга параметров состава тела – тощей и жировой массы. Эти показатели позволят объективизировать статус питания, являющийся в

диализной популяции одним из основных факторов, определяющих результаты лечения.

3.2. Профилактика интрадиализной артериальной гипотензии.

Несмотря на постоянное совершенствование диализной техники, данное осложнение остается универсальным и сопровождает до 30% сеансов гемодиализа. Механизмы развития артериальной гипотензии многообразны, однако основным «пусковым» патогенетическим моментом считается обеднение внутрисосудистого объема на фоне ультрафильтрации. Многочисленныекомпенсаторные механизмы оказываются эффективными далеко не во всех случаях, что и приводит к падению артериального давления. Поэтому поддержание внутрисосудистого объема является основной задачей для обеспечения стабильности артериального давления в ходе гемодиализа [107].

3.2.1.*Эффективность мониторинга относительного объема крови, профилирования натрия и ультрафильтрации с целью поддержания постоянства внутрисосудистого объема.*

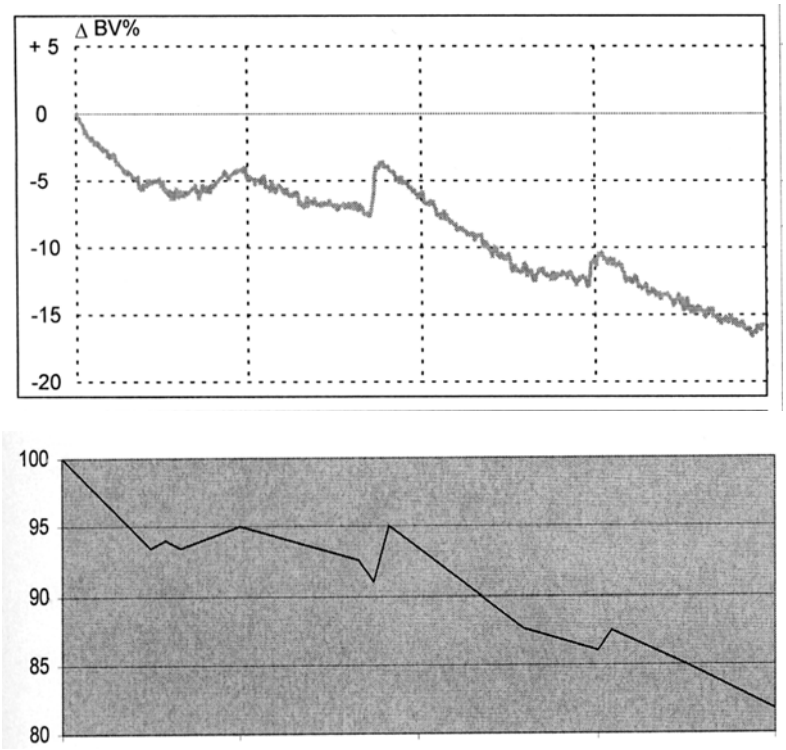
На данной стадии исследования мы планировали следующее:

- сравнение показаний мониторов ООК (гемоглобина и гематокрита) с лабораторными данными;
- определение влияния профилирования натрия и ультрафильтрации на показатель ООК и частоту осложнений в ходе гемодиализа;
- выявление закономерностей изменения показателя ООК в ходе сеансов гемодиализа и оценка терапевтических маневров, традиционно ориентированных на поддержание постоянства внутрисосудистого объема на фоне ультрафильтрации.

Первый этап исследования.

При одновременном мониторинге показателя ООК при помощи двух использованных в исследовании приборов было отмечено практически полное совпадение выдаваемых ими данных. Показатели максимального снижения ООК находились в прямой четкой корреляции (r=0,965; P<0,001; N=30). Кроме того, отмечалась практически полная идентичность кривых изменения ООК во времени (рисунок 12).

Рисунок 12. Сравнение кривых динамики ООК по данным приборов Crit-line и BVM.



При сравнении показаний мониторов ООК с лабораторными данными также была отмечена прямая сильная корреляция показателей: для гематокрита r = 0,969; для гемоглобина r = 0,981. Таким образом, в нашем исследовании показания двух мониторов ООК, верифицированные лабораторными данными, совпадали практически полностью, максимальное различие между ними не превышало 1,7%. Мы не отметили существенных разногласий в показаниях мониторов ООК, о которых сообщали другие

авторы [42]. При этом диапазоны уровня гемоглобина (76 – 122 г/л) и объема ультрафильтрации (800 – 4700 мл за процедуру) в нашем исследовании были достаточно широкими.

Второй этап исследования.

Были проанализированы данные 168 сеансов гемодиализа. Данные 24 процедур были исключены из анализа из-за недостаточного объема ультрафильтрации или в связи с техническими проблемами при определении ООК.

Первое, что бросается в глаза при анализе результатов – низкая корреляция величин объема ультрафильтрации и максимального снижения ООК. При стандартном проведении гемодиализа (П0) коэффициент корреляции составил всего лишь r = 0,26. При одновременном профилировании Na^+ и УФ (П1, П2, П3) корреляция утрачивалась вовсе, а максимума достигала при профилировании только ультрафильтрации (для П4 r = 0,54) или только Na^+ (для П5 r = 0,58). Это наблюдение еще раз подчеркивает сложность механизмов, определяющих постоянство внутрисосудистого объема на фоне ультрафильтрации. Стоит упомянуть также, что по данным литературы при сравнении показателей ООК с референсными диллюционными методиками было показано, что при мониторинге ООК степень обеднения внутрисосудистого объема часто недооценивается [89]. Большинство авторов связывает это с мобилизацией крови из капиллярного русла приснижении центрального объема [42].

В то же время было отмечено, что для конкретного пациента величина падения ООК в ходе диализа соотносится с объемом ультрафильтрации. Индивидуальный показатель максимального падения ООК в расчете на объем ультрафильтрации (ΔООК/УФ) был достаточно стабильным и от диализа к диализу при динамическом наблюдении изменялся, как правило, не более, чем на 1,5 – 2 % / 1 литр ультрафильтрации.

Показатель максимального снижения ООК для стандартного гемодиализа (П0) в среднем составил 15,1 ± 2,7%. Показатель ΔООК/УФ, соотносящий максимальное за процедуру снижение ООК к объему ультрафильтрации, при стандартном диализе составил 5,4 ± 1,6%/л. При применении профилирования сколь либо существенных изменений этого показателя добиться не удалось, напротив, при П1-П3 имелась тенденция к более глубокому снижению ООК (таблица 5). Несколько меньшие показатели были получены при изолированном профилировании УФ и натрия (П4, П5).

Таблица 5. Объем ультрафильтрации, максимальное снижение ООК и показатель ΔООК/УФ при применении различных профилей натрия и ультрафильтрации.

Профиль	Объем УФ (мл)	Максимальное снижение ООК (%)	Коэффициент ΔООК/УФ (% / л)
П0	2993 ± 826	15,1 ± 2,7	5,4 ± 1,6
П1	3024 ± 862	16,6 ± 3,4 *	6,0 ± 1,7 *
П2	2804 ± 780	15,0 ± 2,5 *	5,8 ± 2,1 *
П3	2994 ± 897	16,5 ± 2,8 *	6,0 ± 1,5 *
П4	2745 ± 829	13,6 ± 3,2 *	4,8 ± 1,3 **
П5	2835 ± 857	12,6 ± 3,6 *	4,5 ± 1,8 ***

* Различия в сравнении с П0 недостоверны
** P < 0,05 в сравнении с П0
*** P <0,05 в сравнении с П0; различия в сравнении с П4 недостоверны

При дисперсном анализе было отмечено, что величины F, полученные при сравнении показателей ΔООК/УФ для профилей П4 и П5 (изолированное профилирование УФ и натрия) с показателями, полученными при стандартном диализе (П0), превышают критические значения, характерные для 95% достоверности различий. Таким образом, отдельное друг от друга профилирование УФ или концентрации натрия (П4 и П5) позволяло снизить максимальное падение ООК в ходе сеансов гемодиализа. Одновременное же профилирование натрия и ультрафильтрации (П1) не только не снижало

степени падения ООК, но и придавало этому показателю тенденцию к увеличению.

Интересно, что статистически достоверных различий величины показателя ΔООК/УФ при сравнении профилей П4 и П5 между собой получено не было. Это наблюдение можно объяснить тем обстоятельством, что при профилировании УФ на фоне стабильной концентрации натрия в диализате (П4) происходит «естественное» профилирование. Осмолярность плазмы при начале сеанса диализа повышена в связи с накоплением между диализами осмотически активных продуктов, прежде всего – мочевины. Кроме того, концентрация натрия в плазме перед диализом обычно ниже, чем в стандартной диализирующей жидкости, и в начале сеанса происходит движение натрия из диализата в контур крови пациента. Эти два обстоятельства способствуют привлечению жидкости из межклеточного пространства в сосудистое русло и позволяют поддерживать постоянство внутрисосудистого объема на фоне быстрой ультрафильтрации. К концу процедуры, когда осмолярность плазмы падает, а баланс натрия становится отрицательным, при П4 минимальна и скорость ультрафильтрации. Подобной же зависимости можно было бы ожидать и при одновременном профилировании натрия и УФ (П1 и П2), однако низкий уровень натрия в диализате к концу процедуры, очевидно, не позволяет поддерживать постоянство внутрисосудистого объема даже на фоне медленной ультрафильтрации. Эти данные несколько противоречат результатам других исследователей, наблюдавших наилучшую (на 2-3% в сравнении со стандартным диализом) пресервацию ООК именно при одновременном профилировании концентрации натрия в диализате и скорости УФ [133].

Различия в величине максимального снижения ООК хотя и достигали статистической значимости при применении профилей П4 и П5 в сравнении со стандартным диализом (П0), были незначительны в абсолютном выражении. Таким образом, при помощи профилирования не удалось существенно повлиять на снижение показателя ООК в ходе диализов. Это

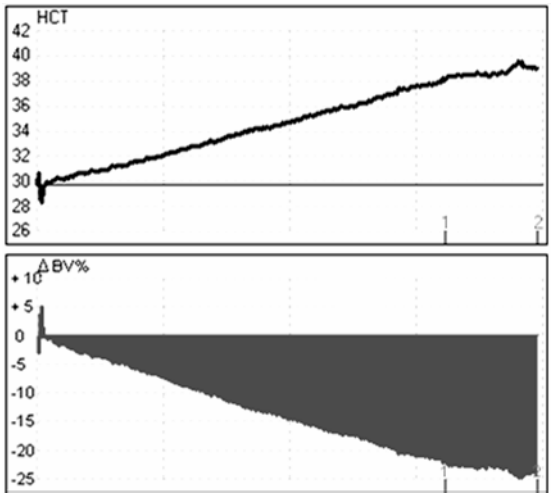
может быть связано с аппаратными ограничениями, которые не позволяют существенных отклонений концентрации натрия в диализате и скорости УФ от базовых величин. Кроме того, стандартные профили, содержащиеся в программе диализных аппаратов, могут подходить далеко не для каждого пациента и далеко не для каждого сеанса диализа. По нашему опыту, осмысленное изменение прескрипции диализа (объема ультрафильтрации, концентрации натрия, температуры диализата) в соответствии с данными монитора ООК позволяют существенно снизить частоту развития гипотензивных эпизодов. Это подтверждается и результатами других исследований [26].

В нашем исследовании частота эпизодов гипотензии, требующих вмешательства персонала, была сравнительно невысока, при П0 она составила 5/32 диализа. При одновременном профилировании натрия и УФ (П1-П3) снижения этого показателя отмечено не было, более того, при П2 и П3 отмечалась тенденция к учащению эпизодов гипотензии (8/31 и 7/30 диализов). Кроме того, при П2 и П3 увеличивалась частота судорог в икроножных мышцах, жажды, связанной с высоким содержанием натрия в диализате, и ощущения разбитости после диализа. Субъективная переносимость диализа была наихудшей при П3 – профиле, для которого характерны пиковые колебания скорости УФ и концентрации натрия в диализирующей жидкости. Частота судорог в икроножных мышцах (9 из 32 диализов) и ощущения разбитости после диализа (12 из 32) при П3 были максимальны. Следует отметить, что на сегодняшний день применение подобных профилей в клинической практике не рекомендуется, в частности, Европейскими рекомендациями по оптимальной практике диализа.

Некоторое снижение частоты гипотензивных эпизодов было отмечено при изолированном профилировании УФ (2/29 диализов), однако незначительное количество подобных осложнений не позволило сделать достоверные выводы.

При выделении сеансов гемодиализа, осложненных гипотензией, в отдельную группу, было отмечено более выраженное максимальное снижение показателя ООК в сравнении с остальными сеансами: 19,6 ± 3,8% против 14,8 ± 3,2%, (P < 0,05). Максимальное снижение ООК в течение первых 40 минут гемодиализа было также достоверно выше у пациентов со склонностью к гипотензии в ходе процедуры: 8,72 ± 0,86% против 5,86 ± 1,02% (P < 0,05). Быстрое падение ООК в начале диализа явилось прогностическим признаком развития гипотензии в последующие часы гемодиализа. Коэффициент Spearman для этого показателя в отношении связи с интрадиализной артериальной гипотензией составил R = 0,79 (P=0,00022). Другим значимым фактором риска развития интрадиализной артериальной гипотензии явилась монотонность кривой падения ООК: R = 0,81 (P = 0,0001). Очевидно, подобное монотонное падение ООК являлось проявлением недостаточной мобилизации механизмов сосудистого восполнения в ответ на ультрафильтрацию. Один из вариантов подобной динамики ООК представлен на рисунке 13. Следует отметить, что монотонность кривой ООК оценивается в качестве фактора риска интрадиализной гипотензии и другими авторами [88].

Рисунок 13. Монотонность кривой динамики ООК, как фактор риска развития интрадиализной гипотензии.



Мы не ставили своей задачей выявить «пороговые» значения снижения ООК, после которых у данного пациента происходит развитие артериальной гипотензии, так как это предполагало бы намеренное превышение адекватного объема ультрафильтрации с развитием соответствующей симптоматики. Тем не менее, было отмечено, что показатель ΔООК/УФ у пациентов, зависимых от снижения ООК, был выше средних значений в группе, то есть превышал 6% на 1 литр УФ, а в некоторых случаях достигал 12 – 13% на 1 литр УФ. Можно предполагать, что у таких пациентов обеднение внутрисосудистого объема является основным механизмом развития гипотензии в ходе гемодиализа.

Третий этап исследования.

При проведении 212 сеансов гемодиализа и гемодиафильтрации у 63 пациентов, находящихся на программном лечении, было отмечено снижение ООК на 10 – 27%, в среднем этот показатель составил 15,1 ± 2,9%. Чрезвычайно низкая корреляция показателей снижения ООК и объема УФ, отмечавшаяся на втором этапе исследования, была подтверждена и на третьем этапе. Коэффициент парной корреляции для этих показателей составил r = 0,18. Различий величины снижения ООК при гемодиализе и гемодиафильтрации у одних и тех же пациентов не отмечалось (15,2 ± 3,2%; N = 112 для гемодиализа и 14,9 ± 3,6%; N = 110 для гемодиафильтрации).

Как отмечалось в разделе, посвященном отработке сухого веса у пациентов на программном диализе, при наличии гипергидратации, которая в ряде наблюдений у пациентов, поступавших для подготовки к пересадке почки, была очень массивной, кривая снижения ООК имеет монотонный характер и незначительный наклон. Ни в одном из случаев в процессе отработки «сухого веса» отношение показателя ООК к объему УФ (ΔООК/УФ) не превышало 2,5% на 1 литр. Лишь при устранении гипергидратации этот показатель достигал величин, характерных для пациентов на стандартном программном гемодиализе (3% - 6% на 1 литр). На

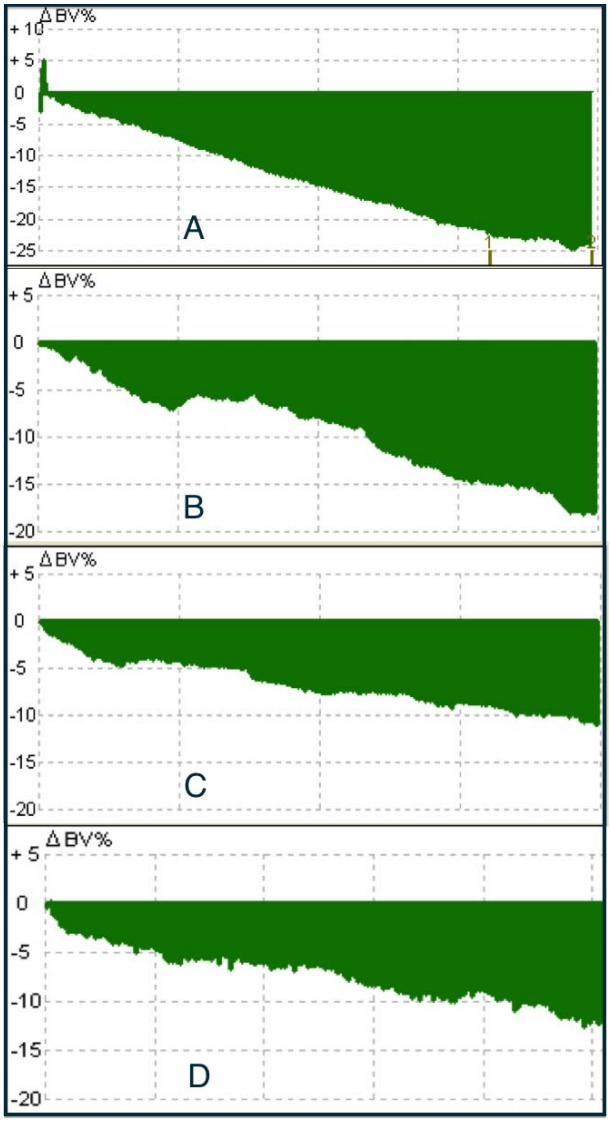
данном этапе исследования эти наблюдения были подтверждены: у пациентов с отработанным сухим весом показатель ΔООК/УФ в 97,2% случаев превышал 3,5% / 1 литр (206 сеансов диализа из 212).

Кривая ООК характеризует соотношение скоростей УФ и сосудистого восполнения (рисунок 14). При постоянной скорости сосудистого восполнения кривая линейна (А), а ее наклон зависит от скорости УФ. Такой характер кривой неблагоприятен с прогностической точки зрения и является предиктором интрадиализной гипотензии, особенно при высоком, свыше 5 %/л, показателе ΔООК, являющемся проявлением неадекватного восполнения. У большинства пациентов на ПГД кривая ООК имеет иной характер (В), когда периоды снижения ООК сменяются его стабилизацией, что связано, очевидно, с ускорением сосудистого восполнения вследствие гемоконцентрации. Однако даже в такой ситуации объемная УФ может приводить к существенному падению ООК (В) и развитию интрадиализной симптоматики. В подобной ситуации выходом является ограничение междиализной прибавки в весе и соответственное уменьшение объема УФ (С). Характерно, что кривые В и С представляют данные одного и того же пациента, разнится лишь объем УФ – в первом случае он составил 4,2 литра, во втором – 2,7. Нетрудно заметить, что показатель ΔООК в обоих случаях был около 4,5 %/л, характеризуя способность конкретного пациента к сосудистому восполнению. Снижение скорости УФ за счет продления процедуры (D) также позволяет исключить выраженное падение ООК при стабильном показателе ΔООК.

У пациентов с отработанным сухим весом, подтвержденным данными БИА, величинаΔООК является суррогатным показателем адекватности сосудистого восполнения – процесса, зависящего от множества факторов: выраженности анемии и гипопротеинимии, централизации кровообращения на фоне обеднения внутрисосудистого объема, состояния сердечно-сосудистой системы и других. Пациенты с высоким показателем ΔООК склонны к

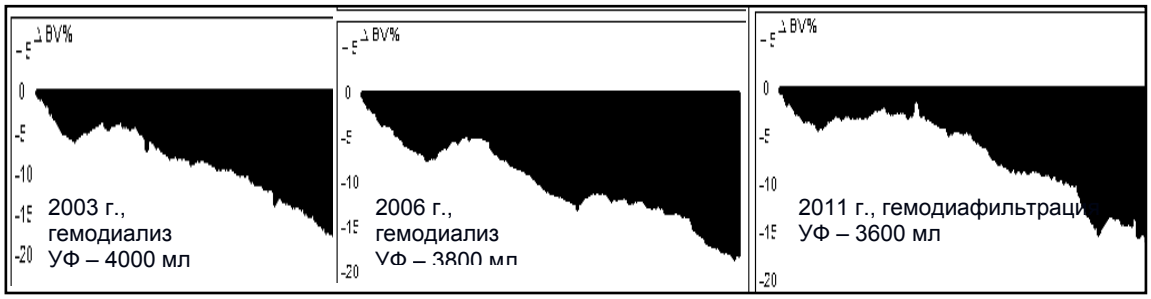
интрадиализным осложнениям и требуют особого внимания со стороны медперсонала.

Рисунок 14. Различные варианты кривой ООК (пояснения в тексте).



В то же время было отмечено, что величина снижения ООК и характер кривой этого снижения в ходе процедуры у стабильных пациентов на программном лечении не меняются в течение многих лет. В качестве примера можно привести серию измерений ООК, проведенных у одной и той же пациентки с 2003 по 2011 годы (рисунок 15).

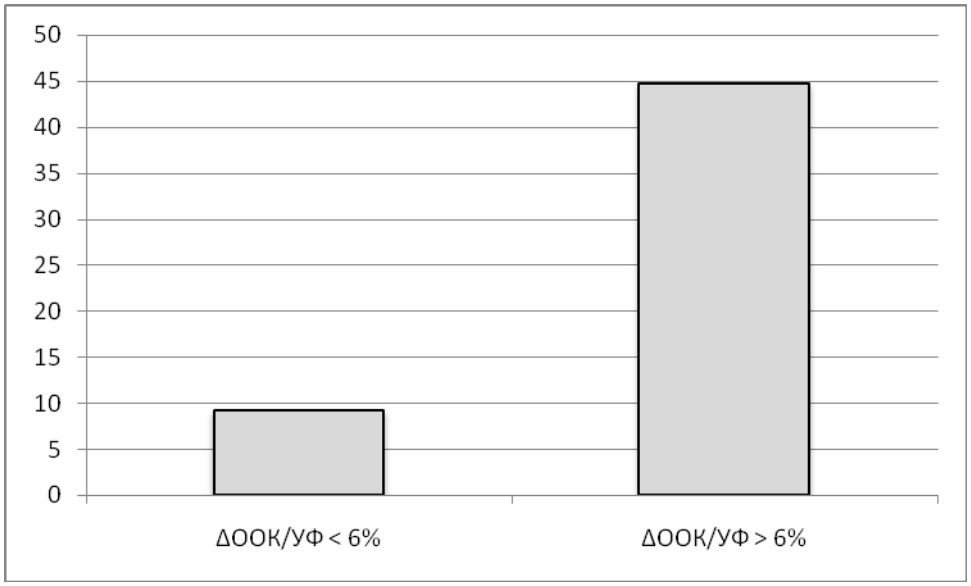
Рисунок 15. Динамика показателя ООК у пациентки на программном гемодиализе в течение 9 лет наблюдения.



За это время центр полностью перешел на применение гемодиафильтрации «on-line»в качестве стандартной процедуры, а также использование диализата с глюкозой у всех пациентов, но кривая ООК у пациентки не претерпела изменений. Таким образом, правильно отработанная программа проведения гемодиализа может применяться без существенных изменений в течение длительных промежутков времени.

При соотнесении величины снижения ООК к объему УФ (ΔООК/УФ) было отмечено, что у 11 пациентов этот показатель превышает 6% на 1 литр, а в ряде случаев достигает 12% на 1 литр при том, что объем УФ не превышает таковой у остальных пациентов (2895±716 мл против 2993±827 мл). Такие пациенты, у которых скорость сосудистого восполнения существенно отставала от скорости УФ, были особенно чувствительны к быстрой УФ, что проявлялось большей частотой эпизодов гипотензии (17 на 38 сеансов), чем в группе пациентов с показателем ΔООК/УФ менее 6 % на 1 литр УФ, где частота эпизодов гипотензии составила 16 на 174 сеанса диализа (рисунок 16). Можно предположить, что у таких пациентов обеднение внутрисосудистого объема является основным механизмом возникновения интрадиализной гипотензии.

Рисунок 16. Частота эпизодов гипотензии (на 100 сеансов диализа) в зависимости от величины ΔООК/УФ.



Мониторинг ООК в ходе диализа позволяет оценить эффективность мероприятий, направленных на поддержание постоянства внутрисосудистого объема.

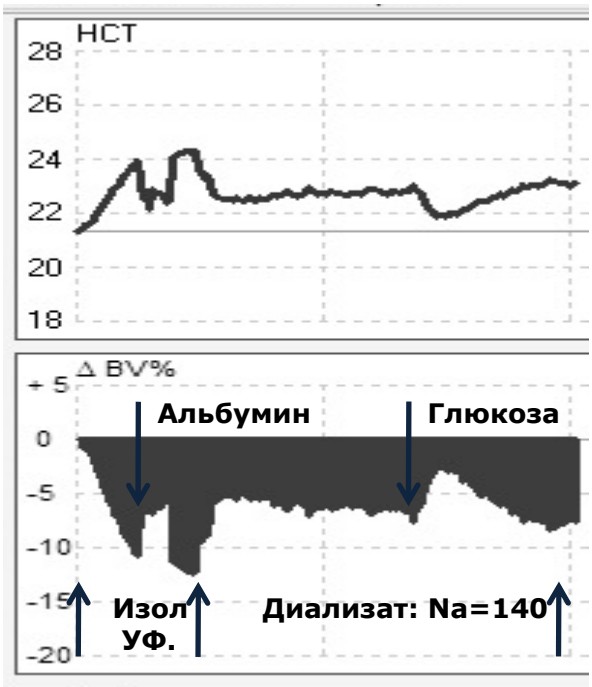
Изолированная ультрафильтрация (ИУФ), долгие годы считавшаяся одной из действенных мер обеспечения оптимального восполнения внутрисосудистого объема, в данном исследовании оказалась неэффективной. При проведении ИУФ со скоростью 2 – 3 литра в час у 6 пациентов, склонных к развитию интрадиализной гипотензии, показатель ΔООК/УФ не отличался от такового при обычном проведении диализа у конкретного пациента (в данной группе – свыше 6% на 1 литр).

В то же время быстрое падение ООК, спровоцированное ИУФ, не позволяло избежать развития гипотензии. Более того, у двух пациентов с исходной гипонатриемией (менее 132 ммоль/л) подключение потока диализирующей жидкости с концентрацией натрия 138 ммоль/л вызывало быстрый рост ООК (рисунок 17.)

Очевидно, определенная гемодинамическая стабильность, характерная для изолированной ультрафильтрации, определяется не сохраняющейся в условиях отсутствия диффузионного переноса осмолярностью плазмы крови

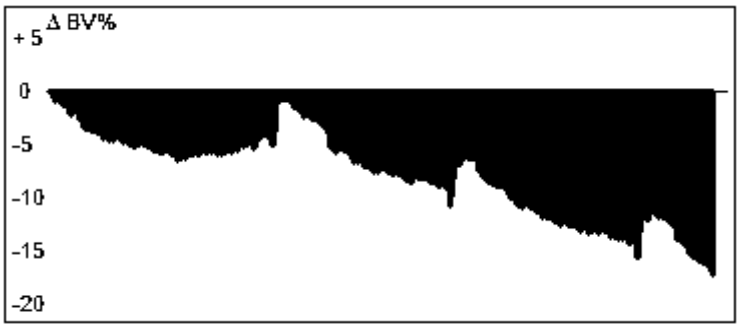
пациента, но, в первую очередь, охлаждением крови в экстракорпоральном контуре. Благотворное воздействие на стабильность гемодинамических показателей низкотемпературного диализа описано в следующемразделе.

Рисунок 17. Снижение ООК на фоне изолированной ультрафильтрации. Подключение потока диализата приводит к росту ООК. (*Кратковременное повышение ООК в ходе изолированной ультрафильтрации является артефактом, связанным с введением раствора альбумина в артериальную магистраль).*



Введение в ходе сеанса лечения гипертонического (40%) раствора глюкозы позволяло повысить величину ООК в среднем на 4,2±0,6% (N=59). Эффект сохранялся в течение 20 – 40 минут, в среднем – 31 мин. При этом наблюдение за кривой снижения ООК в ходе процедуры позволяло в ряде случаев применять подобную меру при быстром падении ООК, предупреждая развитие гипотензии (рисунок 18).

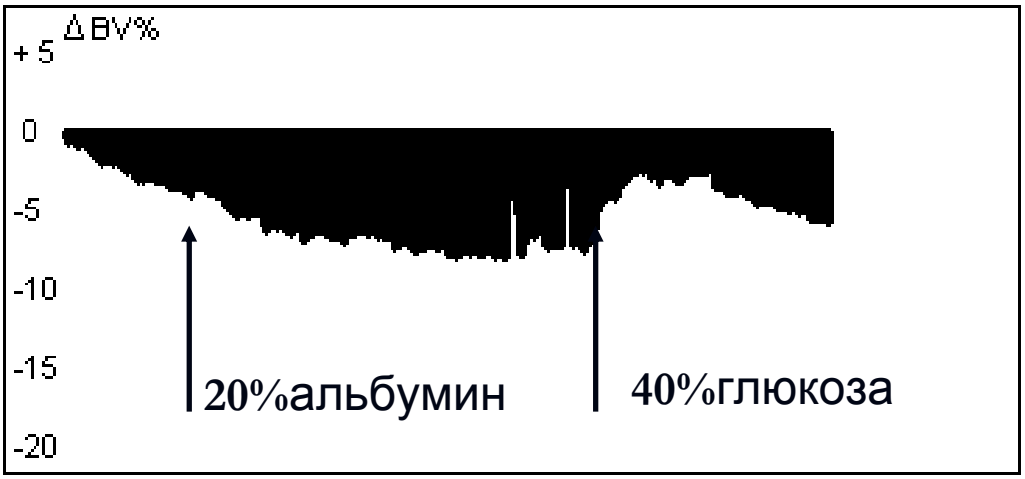
Рисунок 18. Эффект от введения гипертонического раствора глюкозы при быстром снижении ООК.



Подобный же эффект от введения гипертонического раствора глюкозы отмечался и у пациентов с острым повреждением почек (ОПП). В данной группе пациентов применялось также введение раствора альбумина с целью поддержания внутрисосудистого объема. Введение 10% и 20% раствора альбумина, как правило, не приводило к повышению ООК, но позволяло снизить скорость его падения, при этом показатель ΔООК/УФ после введения альбумина снижался в среднем на 1,9±0,7% на 1 литр (N=16). На рисунке 19 видно, как после введения 50 мл 20% раствора альбумина меняется кривая снижения ООК.

Данные мониторинга ООК у пациентов, находящихся в критических состояниях, необходимо интерпретировать с большой осторожностью. В нашем исследовании такую группу составили пациенты с острым повреждением почек после кардиохирургических вмешательств. Перераспределение объема крови на фоне выраженной недостаточностикровообращения и лабильного сосудистого тонуса может существенно влиять на показания монитора ООК даже при простом изменении положении тела.

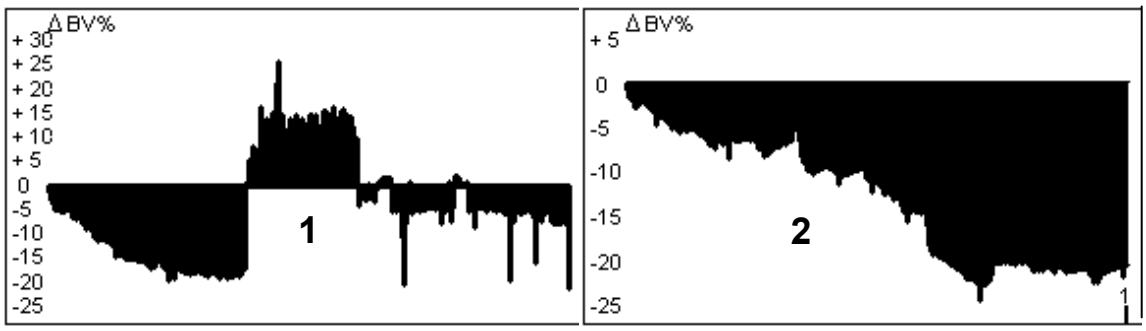
Рисунок 19. Эффект от введения раствора альбумина и гипертонического раствора глюкозы у пациента с ОПП.



.

Кроме того, внутривенное введение растворов и компонентов крови также влияет на показания монитора ООК. Так, введение эритромассы расценивается прибором как катастрофическое падение ООК. Такие парадоксальные кривые динамики ООК представлены на рисунке 20.

Рисунок 20. Парадоксальное изменение показателя ООК у пациента с ОПП при изменении положения тела (1) и введении эритромассы (2).



Стоит также отметить, что у пациентов с ОПП стандартные маневры, направленные на профилактику интрадиализной гипотензии, далеко не всегда оказываются действенными. Методом выбора для обеспечения

гемодинамической стабильности в этих случаях является ежедневное проведение лечения и увеличение продолжительности сеансов диализа.

Проведенное исследование позволило сделать следующие заключения.

- У пациентов на программном гемодиализе мониторинг ООК является полезным средством для профилактики артериальной гипотензии.
- Показания мониторов ООК, основанных на ультразвуковом и оптическом сканировании крови, вполне сопоставимы.
- Изолированное профилирование скорости УФ или концентрации иона натрия в диализате позволяет несколько снизить выраженность падения ООК в ходе гемодиализа.
- Быстрое снижение ООК в ходе первого часа диализа является прогностическим признаком развития артериальной гипотензии. Линейный характер кривой снижения ООК свидетельствует о недостаточном сосудистом восполнении.
- У пациентов с показателем ΔООК/УФ, превышающим 6% на 1 литр УФ, обеднение внутрисосудистого объема является основным механизмом развития артериальной гипотензии.
- Изолированная ультрафильтрация не позволяет улучшить восполнение внутрисосудистого объема и снизить частоту эпизодов гипотензии. Применение гемодиафильтрации также не оказывает влияния на величину снижения ООК.
- Введение раствора альбумина позволяет снизить темп снижения ООК, а болюсное введение гипертонического раствора глюкозы повышает ООК на срок около получаса.
- У пациентов с ОПП к интерпретации показателя ООК надо подходить с осторожностью, а в качестве основной меры профилактики гипотензии во время лечения рассматривать увеличение частоты и продолжительности сеансов.

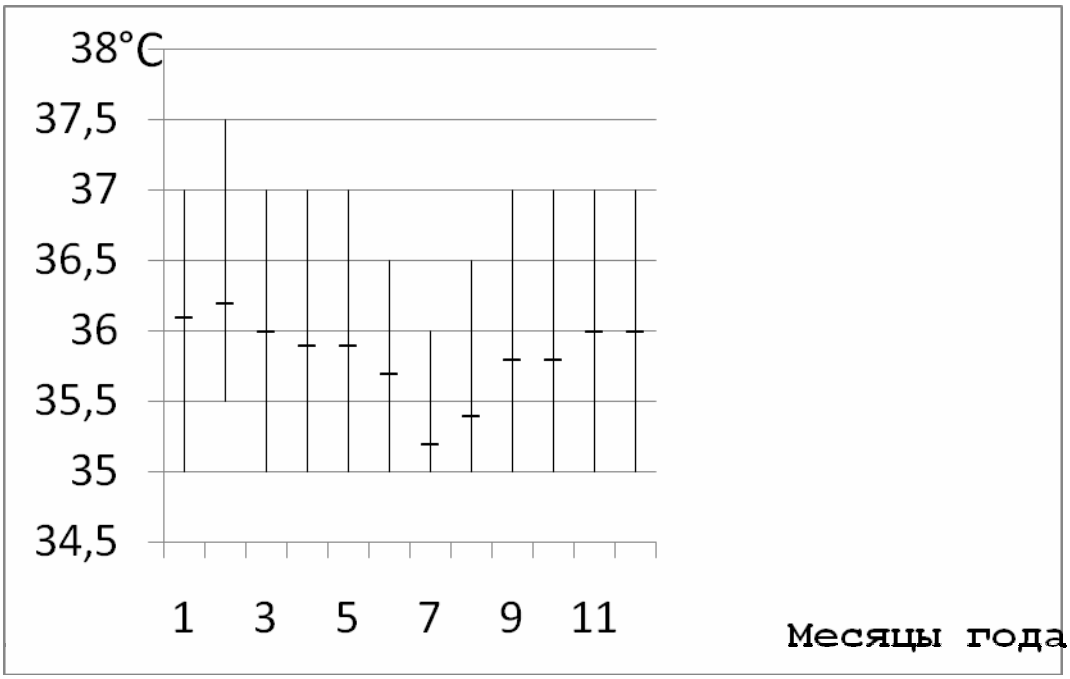
3.2.2. *Управление термальным балансом с целью профилактики интрадиализной гипотензии.*

В предыдущем разделе было показано, что на фоне ультрафильтрации в ходе диализного лечения происходит значимое падение внутрисосудистого объема, и имеющиеся в распоряжении клинициста методики лишь в незначительной степени позволяют снизить его выраженность. В такой ситуации весьма полезными представляются мероприятия, направленные на снижение емкости кровеносного русла, что могло бы компенсировать падение объема циркулирующей крови. Периферическая вазоконстрикция с одновременным увеличением периферического сопротивления является одним из основных механизмов, обеспечивающих стабильность гемодинамики в ходе диализного лечения.

Одним из самых простых и доступных в ходе диализного лечения методов обеспечения периферической вазоконстрикции является снижение температуры тела пациента за счет охлаждения крови в экстракорпоральном контуре. Мы в своей практике широко использовали низкотемпературный диализ, прежде всего – у пациентов со склонностью к интрадиализной гипотензии. Ретроспективный анализ данных позволил заключить, что использование низкой температуры диализирующей жидкости позволяет существенно снизить частоту развития интрадиализной артериальной гипотензии (OR=2,3; P<0,01). При этом субъективная переносимость низкотемпературного диализа как минимум не уступала таковой для стандартного. Ощущение переохлаждения пациенты отмечали лишь в 22% случаев, увеличение температуры в связи с ощущением холода и познабливанием требовалось в 8% случаев. Стоит отметить, что эффективность низкотемпературного диализа в значительной степени зависела от температуры окружающей среды, и в летние жаркие месяцы частота гипотензивных эпизодов заметно возрастает.

Интересным в этой связи может оказаться наблюдение за изменением температуры диализирующей жидкости в течение 2010 года, представленное на рисунке 21.

Рисунок 21. Изменение температуры диализирующей жидкости в зависимости от времени года – представлены максимальная температура, минимальная температура и медиана значений за месяц.



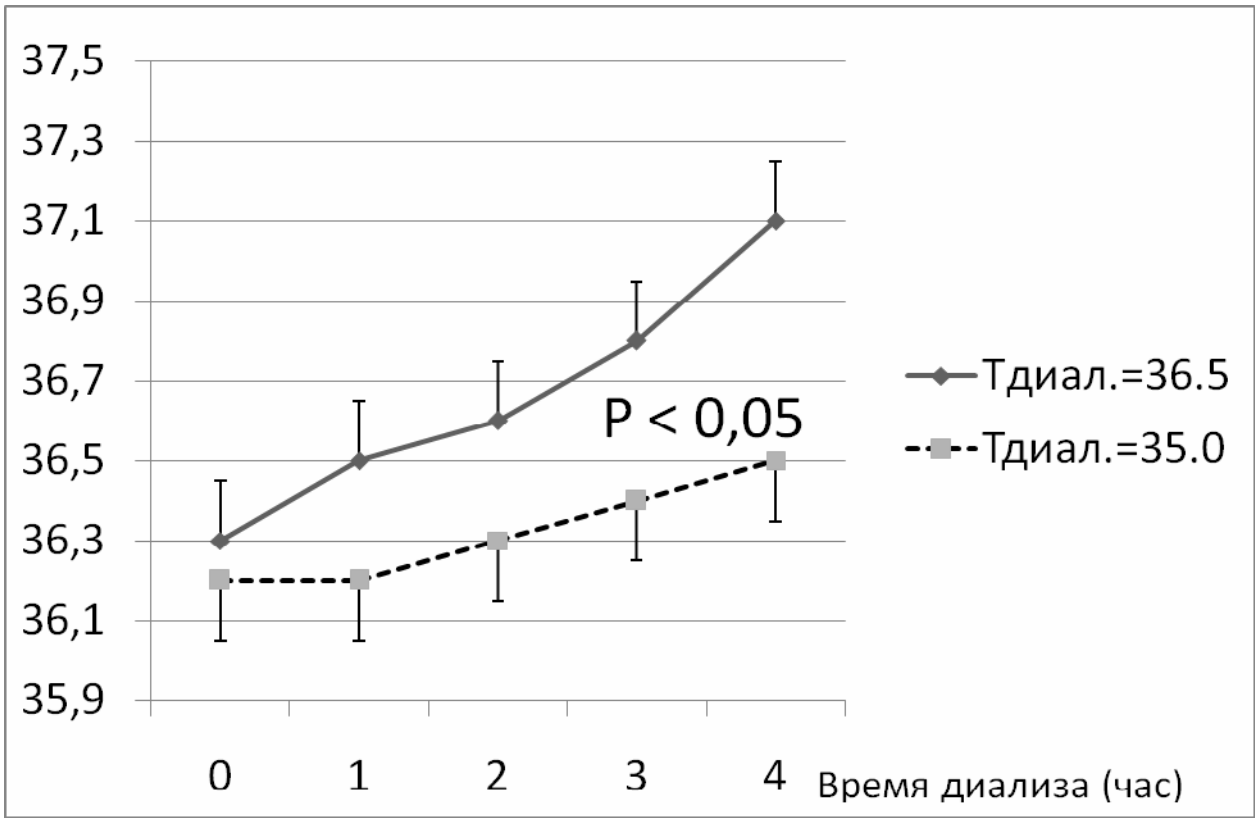
Как видно из рисунка, минимальная температура диализирующей жидкости использовалась в наиболее жаркие месяцы года. Это наблюдение отражает то обстоятельство, что термпературный баланс в ходе сеанса гемодиализа в значительной степени зависит от температуры окружающей среды. Очевидно, что могут иметь значение и такие факторы, как плотность одежды пациента, антропометрические данные, исходная (предиализная) температура тела, влияние самой процедуры гемодиализа на термобаланс и другие.

В этой связи представляется перспективным использование устройств с обратной связью, позволяющих в автоматическом режиме изменять

температуру диализата в соответствии с изменениями температуры крови, поступающей в экстракорпоральный контур и с заданной программой.

На первом этапепри использовании температурного монитора мы исследовали динамику температуры крови, поступающей в экстракорпоральный контур, в ходе диализов с использованием стандартной (36,5°С) и низкой (35,0°С) температурой диализирующей жидкости. Каждому пациенту было проведено по 2 сеанса гемодиализа со стандартной и низкой температурой диализата. Температура диализата во время диализов не изменялась, температура крови в артериальной магистрали отслеживалась по показаниям ВТМ. Результаты представлены на рисунке 22.

Рисунок 22. Динамика температуры крови в артериальной магистрали при проведении диализа со стандартной (36,5°С) и низкой (35,0°С) температурой диализата.



Как видно из рисунка, при проведении диализа со стандартной температурой диализата, сопоставимой с нормальной температурой тела,

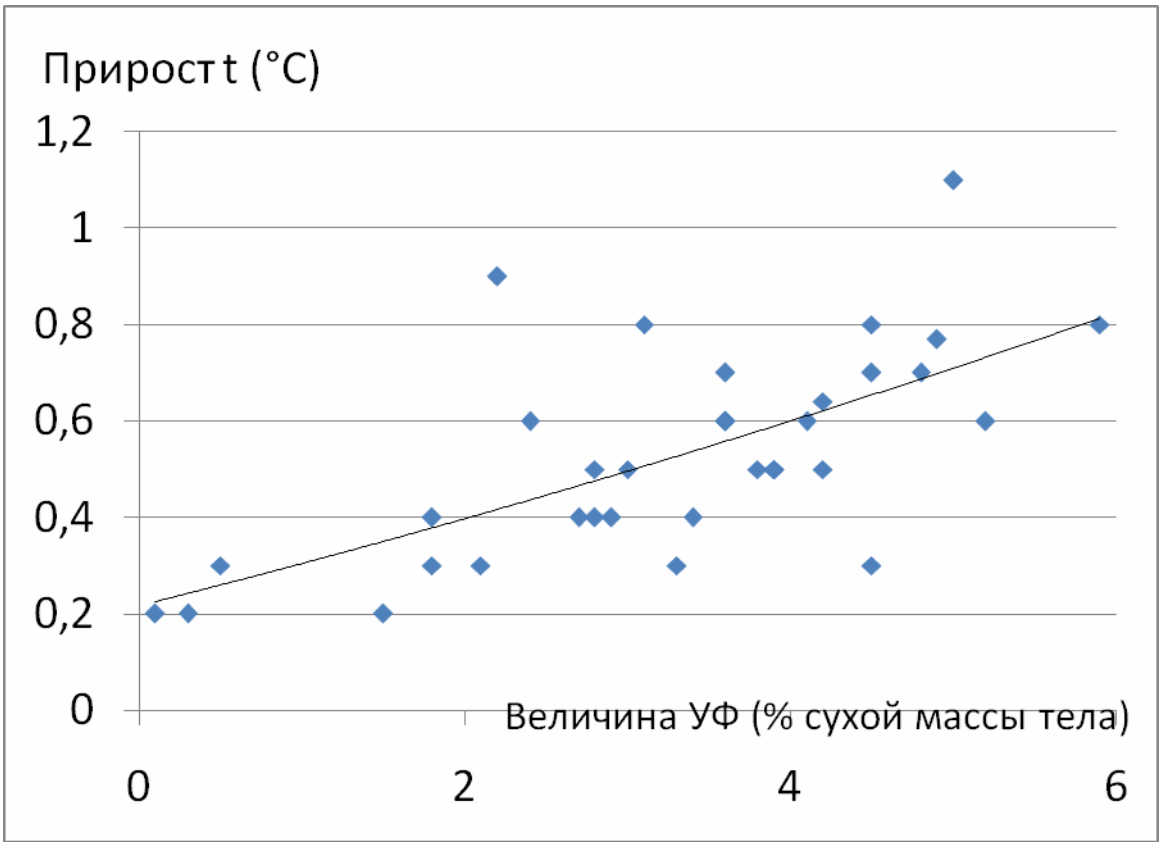
отмечалось прогрессивное повышение температуры крови, поступающей в экстракорпоральный контур. Если исходно температура составляла 36,3 ± 0,4°С, то к окончанию 4-часовой процедуры она достигала в среднем 37,1 ± 0,3°С (P<0,01).

При низкотемпературном диализе это повышение было также достоверным, но менее выраженным: с 36,2 ± 0,3°С до 36,5 ± 0,3°С (P<0,05). При этом различие в величине повышения температуры между стандартным и низкотемпературным диализом было достоверным, начиная с третьего часа диализа. Определенной неожиданностью оказалось повышение температуры при использовании низкой температуры диализирующей жидкости. Подобное явление можно объяснить достаточно высокой температурой в помещении диализного зала, а также сравнительно большими объемами ультрафильтрации, в среднем составившими 2,73±0,69 литра за процедуру.

Повышение температуры тела пациента в ходе сеансов диализного лечения – факт давно и широко известный. Характерно, что повышение температуры отмечается при использовании стерильной диализирующей жидкости и биосовместимых диализных мембран, а также при применении медикаментов, блокирующих действие провоспалительных цитокинов [120]. Таким образом, можно предполагать, что при использовании современных диализных технологий основным механизмом повышения температуры является связанное с периферической вазоконстрикцией снижение теплообмена между поверхностью тела и окружающей средой [108].

В нашем исследовании это предположение также подтвердилось. При анализе зависимости величины повышения температуры крови, поступающей в экстракорпоральный контур и величины ультрафильтрации в ходе 36 сеансов гемодиализа, проводившихся в термонейтральном режиме у 24 пациентов, была отмечена высокая корреляционная зависимость этих показателей: коэффициент парной корреляции составил r=0,66 (P< 0,05), (рисунок 23).

Рисунок 23. Зависимость величины повышения температуры крови на входе в экстракорпоральный контур от величины ультрафильтрации (% сухого веса) в ходе термонетральных сеансов гемодиализа.

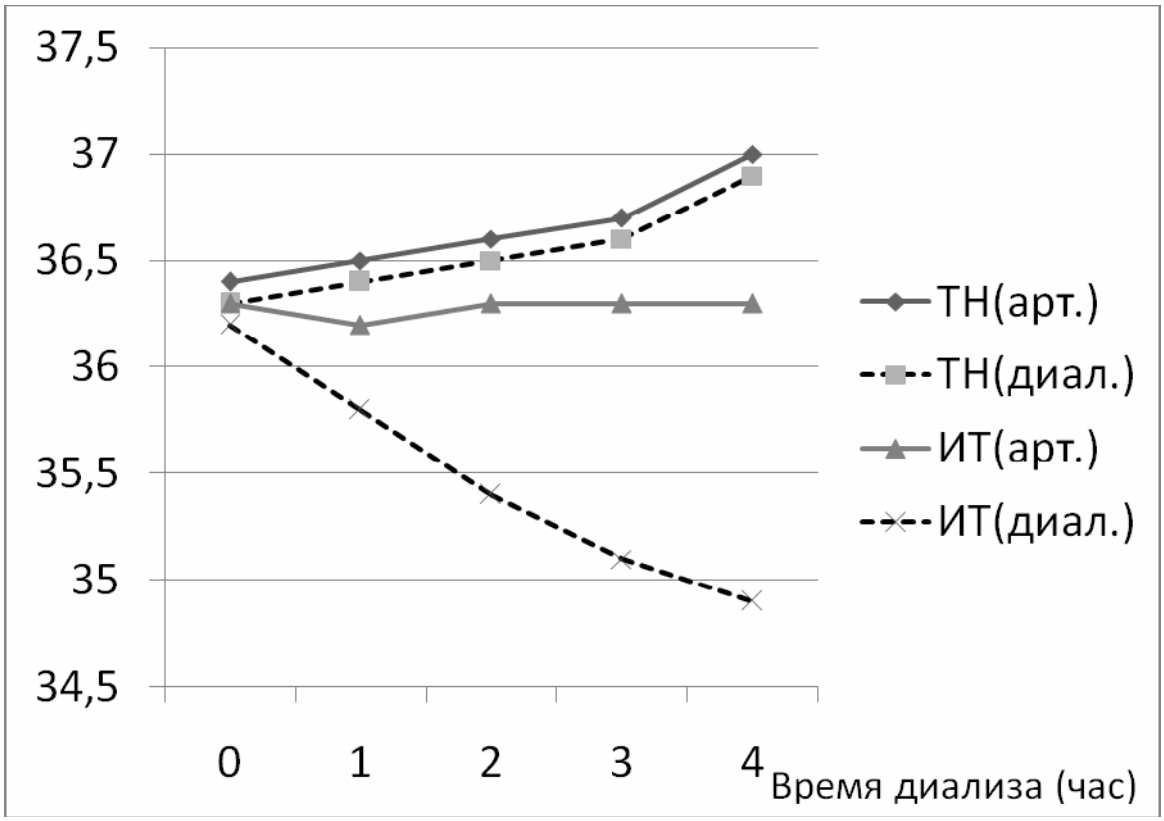


Поскольку диализы проводились в термонейтральном режиме, влияние переноса энергии в диализаторе можно было исключить, а четкая взаимосвязь величин повышения температуры и объема ультрафильтрации позволила рассматривать снижение теплоотдачи на фоне периферической вазоконстрикции в качестве основного механизма повышения температуры тела пациентов в ходе сеансов диализного лечения. Известно, что повышение температуры тела в качестве компенсаторных механизмов запускает периферическую вазодилятацию и усиление потоотделения, что снижает общее периферическое сопротивление и может приводить к развитию интрадиализной гипотензии. Для исключения такого механизма применяется изотемпературный диализ, при котором алгоритм работы температурного

блока предполагает обеспечение постоянства температуры крови на входе в экстракорпоральный контур в течение всей процедуры.

При проведении изотемпературного диализа у 24 пациентов были получены данные, представленные на рисунке 24.

Рисунок 24. Динамика температуры крови на входе в экстракорпоральный контур (арт.) и температуры диализирующей жидкости (диал.) при проведении гемодиализов в термонейтральном (ТН) и изотемпературном (ИТ) режимах.



Как уже отмечалось, проведение диализа в термонейтральном режиме не позволяет избежать повышения температуры тела пациента, в нашем наблюдении оно в среднем составило 0,6±0,4°С. Для обеспечения поддержания постоянства температуры тела в ходе сеанса гемодиализа в изотермическом режиме требовалось постоянное понижение температуры диализирующей жидкости. В ряде случаев в конце процедуры температура диализирующей жидкости была ниже 35°С, и в среднем составила 34,9±0,2°С.

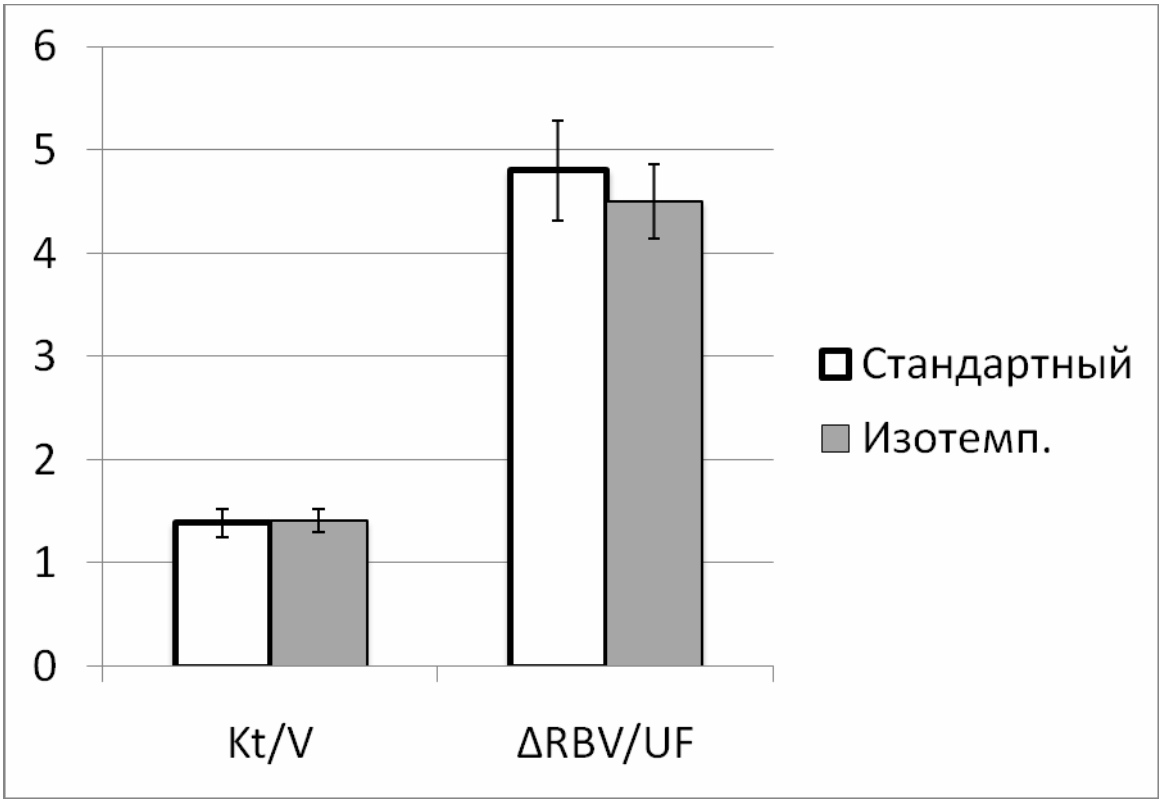
Таким образом, было показано, что даже низкотемпературный диализ не всегда позволяет избежать повышения температуры тела, и у пациентов со склонностью к интрадиализной гипотензии оптимальным является проведение диализа в изотемпературном режиме, особенно в летнее время, при более высокой температуре в помещении.

В клинической практике мы применяли изотемпературный гемодиализ у 19 пациентов, отличавшихся склонностью к интрадиализной гипотензии(26,2±12,8% процедур). Частота интрадиализной гипотензии при использовании изотермического варианта гемодиализа в среднем составляла 11,3±4,6% (P < 0,001 в сравнении с исходом;) что вполне сопоставимо с частотой этого осложнения в нашей генеральной популяции диализных пациентов. Еще более значимым в данной группе пациентов было снижение частоты интрадиализной гипотензии при одновременном применении изотермического гемодиализа и автоматического управления скоростью ультрафильтрации в зависимости от величины снижения ООК. Частота гипотензивных эпизодов при такой модальности процедуры составляла 1/12 процедур (8,1 ± 3,8%). Стоит, правда, оговориться, что ограничение скорости ультрафильтрации в 22% сеансов лечения требовало продления процедуры для достижения требуемого объема ультрафильтрации в среднем на 27 минут.

Ощущение переохлаждения при изотемпературном диализе фиксировалось лишь в 6,2% процедур, и только у 6 пациентов из 19. При этом ни в одном из случаев подобные ощущения не послужили причиной отказа от проведения гемодиализа в данном режиме. Существенно ниже обычной была частота жалоб на последиализную разбитость, в данной группе она составляла менее 20% при том, что в целом на подобные ощущения жалуются более половины пациентов.

Снижения эффективности гемодиализа, определенной аппаратным методом по ионному диализансу, при изотемпературном диализе не отмечалось (рисунок 25).

Рисунок 25. Показатель Kt/V, определенный по ионному диализансу и величина максимального снижения снижения относительного объема крови на 1 литр ультрафильтрации (ΔRBV/UF) при проведении диализов в стандартном и изотемпературном режимах.

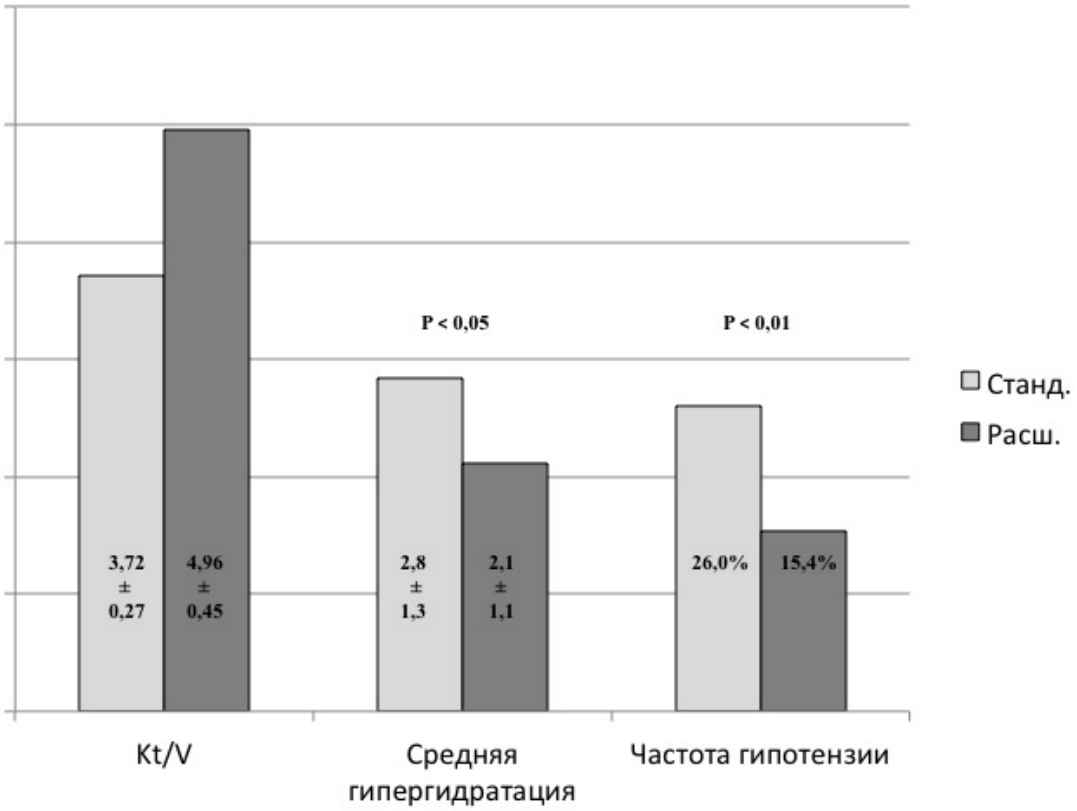


Если при стандартном диализе величина Kt/V составляла в среднем 1,39 ± 0,24; то при изотемпературном диализе она составила в среднем 1,41± 0,19 (NS). Интересно, что при изотемпературном диализе наблюдалась тенденция к снижению показателя максимального падения относительного объема крови на единицу ультрафильтрации (ΔRBV/UF): с 4,8±0,7 %/л до 4,6±0,6 %/л (P=0,23). Это могло бы служить проявлением улучшения сосудистого восполнения на фоне адекватной периферической перфузии, тем не менее данная тенденция статистической достоверности не достигала. Таким образом, полученные данные позволяют заключить, что периферическая вазодилятация не препятствует адекватной тканевой перфузии, а, вполне возможно, и способствует ей, во всяком случае – за счет сохранения стабильности

показателей гемодинамики. Стоит, правда, оговориться, что для данного заключения более достоверным было бы определение показателя Kt/V по пробам крови, поскольку величина ионного диализанса отражает скорее клиренсовые способности диализатора, чем реальное выведение мочевины.

Увеличение частоты сеансов лечения позволило снизить частоту интрадиализной гипотензии у пациентов на программном гемодиализном лечении, склонных к этому осложнению.

Рисунок 26. Недельный суммарный показатель Kt/V, средняя за неделю междиализная гипергидратация и частота интрадиализной гипотензии при увеличении частоты сеансов лечения.



Как показано на рисунке 26, снижение частоты интрадиализной гипотензии отмечалось одновременно с уменьшением величины средней за неделю междиализной гипергидратации. Очевидно, именно снижение скорости ультрафильтрации при этом являлось основным фактором,

определяющим меньшую частоту интрадиализной симптоматики. Увеличение частоты сеансов лечения до 4 – 6 за неделю широко использовалось при отработке диализной в плане подготовки к трансплантации почки, в периоперационном периоде при хирургических вмешательствах, например, при билатеральной нефрэктомии, протезировании клапанов сердца, коронарной ангиопластике. Подобная тактика описана и другими клиниками [5]. Также подобный режим лечения использовался у пациентов с отсроченной функцией трансплантата после пересадки почки. При наличии резерва диализных мест расширение режима лечения у пациентов, находящихся в стационаре, проблем не вызывало. Однако в рамках амбулаторного гемодиализа, когда сеанс лечения, учитывая затраты времени на дорогу, занимает практически весь день, значимое уменьшение свободного от лечения времени снижает качество жизни диализных пациентов. Поэтому у пациентов на амбулаторном гемодиализе добавление четвертого за неделю сеанса лечения рассматривалось в качестве последней меры, когда возможности профилактики интрадиализных осложнений, описанные в предыдущих разделах, были исчерпаны.

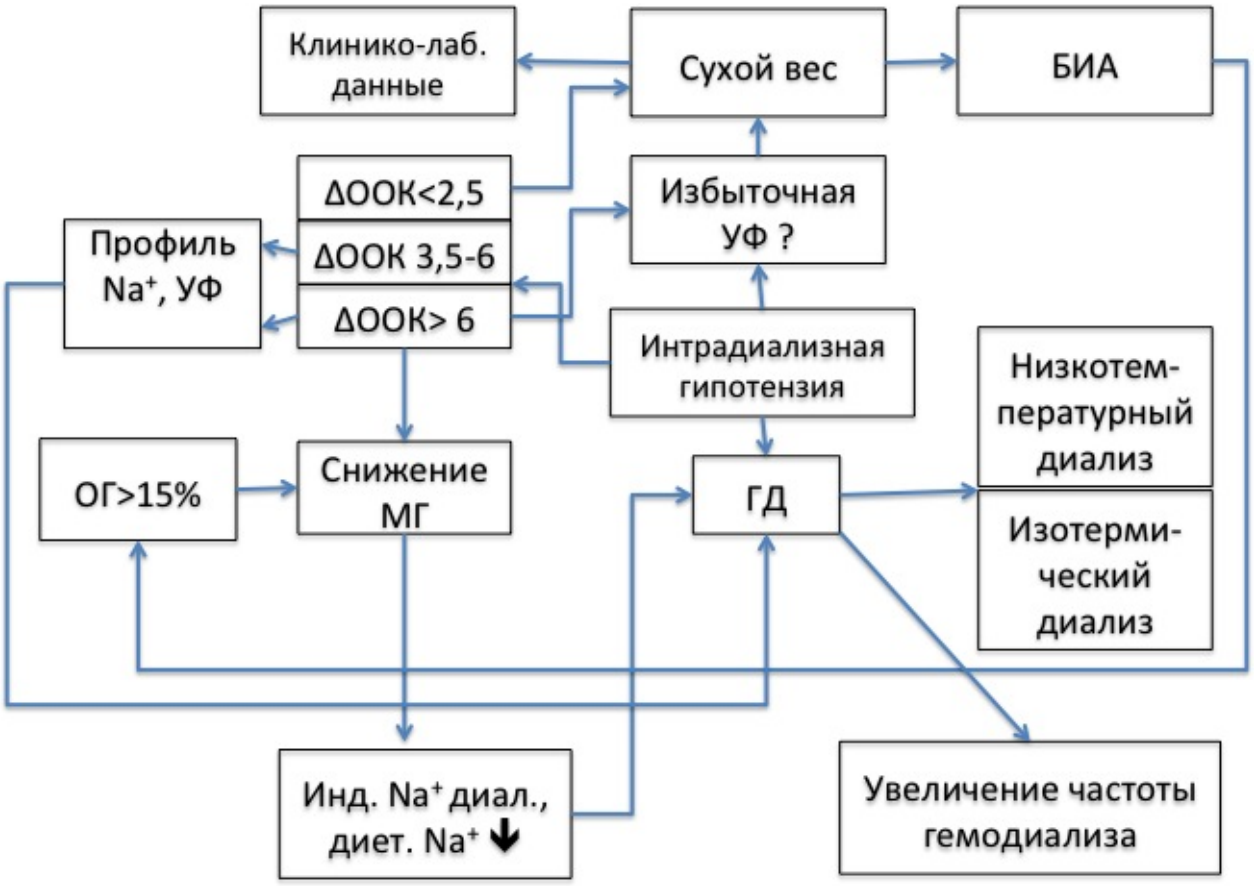
Таким образом, проведенное исследование позволило сделать следующие заключения.

- Основным механизмом повышения температуры тела во время сеансов гемодиализа является снижение теплоотдачи на фоне периферической вазоконстрикции, связанной с ультрафильтрацией.
- Низкотемпературный диализ является одним из наиболее эффективных мероприятий профилактики интрадиализной гипотензии.
- Оптимальным вариантом низкотемпературного диализа является изотермический диализ, позволяющий исключить как повышение температуры в ходе диализа, так и переохлаждение пациента.
- Сочетанное применение изотемпературного гемодиализа и автоматического управления скоростью УФ на основе данных монитора

ООК позволяет максимально понизить частоту интрадиализной гипотензии.

Результаты исследования были включены в алгоритм верификации статуса гидратации и профилактики интрадиализной гипотензии, представленный на рисунке 27.

Рисунок 27. Алгоритм верификации статуса гидратации и профилактики интрадиализной гипотензии.



БИА *– биоимпедансный анализ;* ***ГД****– гемодиализ;* ***УФ*** *– ультрафильтрация;* ***ΔООК*** *– максимальное за процедуру снижение относительного объема крови (%) на 1 литр ультрафильтрации;* ***МГ*** *– междиализная гипергидратация;* ***ОГ*** *– относительная гипергидратация.*

Пояснения к рисунку 27.

- Биоимпедансный анализ позволяет верифицировать состояние нормоволемии, то есть величину гидратации внеклеточного сектора организма, сопоставимую с таковой у субъектов с нормальной функцией почек, поэтому данный метод должен рассматриваться в качестве рутинного в практике программного гемодиализного лечения.
- При наличии данных о гидратации секторов организма пациентоа по результатам биоимпедансного анализа величина гипергидратации должна соотносится с внеклеточным объемом (не более 15%), а не с сухим весом пациента.
- Сочетанное применение биоимпедансного анализа и мониторинга относительного объема крови облегчает и ускоряет достижение сухого веса, одновременно исключая влияние избыточной ультрафильтрации в виде чрезмерного падения внутрисосудистого объема.
- При наличии выраженной гипергидратации восполнение внутрисосудистого объема остается адекватным даже при быстрой ультрафильтрации. Падение относительного объема крови(ΔООК/УФ) обычно не превышает 2,5 процентов на 1 литр ультрафильтрации. При отработанном сухом весе показатель ΔООК/УФ находится в пределах 3,5 – 6 (% / л). При более высоком показателе необходимо уточнить величину сухого веса методом биоимпедансного анализа и ограничить междиализную прибавку в весе, в первую очередь – за счет ограничения потребления натрия.
- При склонности пациента к интрадиализной гипотензии могут применяться профили натрия в диализате и ультрафильтрации. При быстром снижении объема крови в первые 30-40 минут диализа оптимален понижающийся профиль натрия; при монотонности кривой объема крови - профилирование ультрафильтрации. Мерой первого

порядка при интрадиализной гипотензии является изотемпературный диализ, а при невозможности его проведения – низкотемпературный.

- При неэффективности мероприятий профилактики интрадиализной гипотензии необходимо увеличение числа сеансов лечения. У пациентов, находящихся в стационаре, при вводе в диализную программу частый гемодиализ при наличии диализных мест может рассматриваться как мера первого порядка.

Заключение.

Величина гипергидратации у пациентов, находящихся на лечении программным гемодиализом слагается из двух компонентов. Первым является междиализная прибавка в весе, практически целиком зависящая от количества потребляемой жидкости – интермиттирующая гипергидратация. Вторым компонентом служит возможная «базовая», персистирующая гипергидратация у пациентов с неправильно отработаннымстатусом гидратации, то есть в тех ситуациях, когда избыточный объем сохраняется в организме даже после сеанса лечениясс УФ.

Исследования, проведенные с использованием биоимпедансного анализа (БИА) показали, что адекватный последиализный вес, так называемый «сухой вес», характеризующий состояние эуволемии или даже незначительной дегидратации, не достигается у трети пациентов на ПГД [100]. В таких случаях даже незначительная, укладывающаяся в клинические рекомендации, междиализная прибавка в весе может приводить к гипергидратации, сопряженной с повышением уровня смертности [22]. Достижение сухого веса у значительной части пациентов на ПГД осложняется интрадиализной симптоматикой, связанной с обеднением внутрисосудистого объема на фоне УФ, прежде всего – интрадиализной гипотензии. Методики, позволяющие отслеживать относительные изменения объема крови (ООК) по изменениям уровней гемоглобина или гематокрита, позволяют не только добиваться поддержания постоянства внутрисосудистого объема, но и в определенной степени верифицировать достижение сухого веса.

В предварительных исследованиях, результаты которых не вошли в данную работу, мы подтверждали четкую взаимосвязь гипертрофии миокарда левого желудочка с величиной гипергидратации (*Строков А.Г., Гаврилин В.А., Терехов В.А. Гипертрофия левого желудочка у пациентов на программном гемодиализе. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2010; 12, №3: с. 48-51*). Было показано, что устранение гипергидратации в процессе отработки сухого веса позволяет существенно понизить нагрузку на сердце,

что проявлялось значимым уменьшением минутного объема. Одновременно наблюдалось обратное развитие артериальной гипертензии и гипертрофии левого желудочка. Столь же четкая взаимосвязь была показана между показателем массы миокарда левого желудочка и величиной междиализной гипергидратации у пациентов с достигнутым сухим весом. Было отмечено обратное развитие гипертрофии левого желудочка при условии четкого соблюдения диетических ограничений, касающихся потребления жидкости. При этом стандартный показатель величины допустимой междиализной гипергидратации, составляющий 4,5% сухого веса, оказался чересчур либеральным. Среди наших пациентов наблюдались случаи прогрессирования гипертрофии левого желудочка при соблюдении этого требования. Очевидно, такое наблюдение связано с тем, что показатель, относящий величину междиализной гипергидратации к сухому веса пациента, не позволяет учитывать такие индивидуальные особенности, тем более важные при оценке степени гипергидратации, как пол или индекс массы тела. Весьма вероятно, что широкое внедрение биоимпедансного анализа, позволяющего соотносить величину междиализной гипергидратации не с массой тела, а с объемом внеклеточной жидкости [129], позволит более объективно определять допустимый предел относительной гидратации. Кроме того, имеются указания на то, что даже незначительная, превышающая всего 1,5 литра, гипергидратация ухудшает выживаемость пациентов на программном гемодиализе [68]. Поэтому пороговая величина в 4,5% сухого веса не только не позволяет оценить индивидуальные особенности пациента, но и, вероятно, требует пересмотра в сторону понижения.

Для устранения гипергидратации у каждого пациента на программном гемодиализе требуется определить «сухой вес» - массу тела, до которой должна проводиться ультрафильтрация в данный период времени. Мы исследовали несколько аппаратных методик, потенциально способных объективизировать величину сухого веса.

По нашим данным мониторинг изменений относительного объема кровиможет служить полезным инструментом при отработке сухого веса. При выраженной гипергидратации восполнение внутрисосудистого объема на фоне ультрафильтрации происходит более активно, что проявляется монотонностью и небольшим наклоном кривой падения объема крови. В ряде случаев отмечается даже парадоксальное увеличение относительного объема крови. Коэффициент, соотносящий максимальное падение объема крови и величину ультрафильтрации у пациентов с гипегидратацией ни в одном из случаев не превышал 2,5% / литр, в то время как у пациентов с отработанным сухим весом он всегда превышал 3,5. Таким образом, данный показатель, характеризующий активность восполнения внутрисосудистого объема, может не только обеспечивать безопасность пациента при проведении сеанса лечения с быстрой ультрафильтрацией, но и служить дополнительным признаком гипергидратации. В этой связи мы включили показатель относительного объема крови в алгоритм отработки сухого веса у пациентов на программном гемодиализе.

Наиболее достоверной методикой оценки состояния гидратации оказался биоимпедансный анализ. Мы использовали многочастотную биоимпедансную спектрометрию и в подавляющем большинстве случаев получили данные, полностью совпадающие с клинической оценкой. Ценным свойством биоимпедансной спектрометрии является возможность определения величины гидратации вне- и внутриклеточного сектора организма. Наши данные подтвердили, что гипергидратация у пациентов на программном гемодиализе затрагивает внеклеточное водное пространство. Кроме того, было показано закономерное с теоретической точки зрения увеличение внутриклеточного объема после сеанса гемодиализа, связанное, очевидно, с синдромом нарушенного равновесия, когда внутриклеточная концентрация осмотически активных веществ превышает внеклеточную. Весьма ценной нам представляется и возможность соотносить величину междиализной гипергидратации с величиной внеклеточного объема жидкости

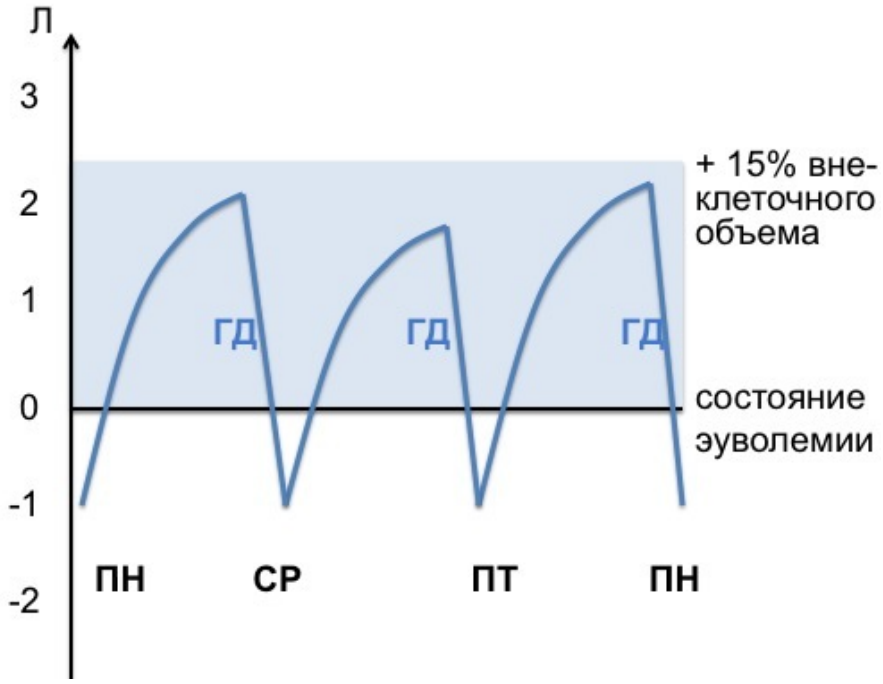
[129], а не с массой тела, как это принято в общей практике диализа. Такой показатель относительной гипергидратации позволит индивидуализировать рекомендации и прескрипцию лечения в каждом конкретном случае.

Внедрение БИА в практику диализных центров позволяет выявить достаточно высокую пропорцию пациентов со значимой, превышающей 15% внеклеточного объема гипергидратацией. При этом подобная экспансия объема часто не выявляется ни при оценке клинических признаков, ни при использовании таких методик, как определение диаметра нижней полой вены, концентрации натрийуретических пептидов и других [126]. В нашем исследовании пропорция пациентов, поступающих для подготовки к пересадке почки со значимой гипергидратацией, была также высокой – 41%.

Учитывая простоту проведения и незначительные трудозатраты измерений, дешевизну методики, можно предполагать, что биоимпедансный анализ займет главенствующее место среди инструментальных методик оценки степени гидратации и станет стандартным методом в рутинной практике программного гемодиализа.

При БИА данные конкретного больного сравниваются с референсными значениями, характерными для популяции здоровых субъектов, на основании измерений которых сформированы «нормальные» величины. При этом часто гидратация пациента после сеанса оказывается несколько ниже «нормальной», что позволяет при экспансии водного сектора в междиализный промежуток избежать значимой гипергидратации. Оптимальный профиль гидратации пациента с существенной междиализной гидратацией на трехразовом ПГД представлен на рисунке 28: персистирующая гипергидратация отсутствует, интермиттирующая гипергидратация не превышает 15% внеклеточного объема, а последиализная дегидратация не результируется интрадиализной симптоматикой. Именно на достижение такой идеальной ситуации направлены описанные выше методики.

Рисунок 28. Вариант оптимального профиля гидратации в ходе недельного цикла программного гемодиализного лечения.



При отработке сухого веса весьма полезным оказалось содружественное применение биоимпедансного анализа и мониторинга относительного объема крови. Первая методика позволяла уже в дебюте лечения достоверно оценить весь массив избыточной жидкости, подлежащий удалению в ходе сеансов лечения; вторая же способствовала неосложненному течению процедур, несмотря на достаточно высокую скорость ультрафильтрации.

Широкое внедрение в практику программного гемодиализа биоимпедансного анализа и оснащение данной методики надежным математическим аппаратом, привело к очередному пересмотру понятия сухого веса. Возможность сравнивать показатели гидратации у пациентов на гемодиализе с данными в общей популяции позволяет рассматривать сухой вес - по аналогии с «идеальным весом» как состояние гидратации внеклеточного сектора, сопоставимое с таковым у субъектов с нормальной функцией почек и соответствующими гендерными, возрастными и антропометрическими параметрами. При этом у пациента со стандартными

размерами тела, массой около 70 кг объем внеклеточной жидкости равен приблизительно 15 литрам, то есть для соблюдения критерия относительной гипергидратации, которая не должна превышать 15% внеклеточного объема, междиализная гипергидратация ограничивается 2,25 литрами.

К сожалению, опыт программного диализа свидетельствует, что такое ограничение достигается далеко не во всех случаях, особенно – в двухдневный междиализный промежуток. В подобной ситуации сеансы лечения проводятся с ультрафильтрацией, по объему превышающей величину экспансии внеклеточного объема. Современные исследования, однако, свидетельствуют, что снижение внутрисосудистого объема при подобной избыточной ультрафильтрации даже в отсутствии явной интрадиализной симптоматики могут приводить к циркуляторному стрессу, следствием которого являются оглушение миокарда с прогрессированием сердечной недостаточности [86], ускорению падения остаточной функции почек, ишемии мозга, транслокации эндотоксина через кишечную стенку [87] и др. С патофизиологической точки зрения сама по себе гипер- или дегидратация внеклеточного пространства не могут приводить к тем осложнениям, которые обусловливают ухудшение результатов гемодиализного лечения: гипертрофии миокарда, нарушению эластичных свойств крупных артерий, интрадиализной гипотензии. Именно модуляции внутрисосудистого объема, обусловленные изменениями гидратации внеклеточного пространства, являются их причиной. В этой связи представляется вполне логичным, говоря о достижении нормогидратации у больных на программном гемодиализе, оперировать не только величинами внутри- и внеклеточного объема жидкости, но пытаться соотносить их с внутрисосудистым объемом. С этой точки зрения тот алгоритм, который предложен в нашей работе и который предполагает содружественное использование биоимпедансного анализа и мониторинга относительного объема крови, является оптимальным.

Большое внимание в своем исследовании мы уделили методам профилактики интрадиализной гипотензии – одного из самых частых

осложнений диализа, не только снижающего эффективность процедуры, осложняющего психо-эмоциональный статус пациента, но и, согласно последним данным, являющегося одним из механизмов развития недостаточности кровообращения [85]. Для поддержания эффективной гемодинамики в ходе гемодиализа требуется обеспечение стабильности внутрисосудистого объема, адекватного периферического сосудистого тонуса и сердечного выброса.

Изменения относительного объема крови позволяют судить о влиянии ультрафильтрации на величину внутрисосудистого обема. В проведенном исследовании мы не выявили существенных различий в показаниях приборов, основанных на ультразвуковом и оптическом принципе сканирования крови в экстракорпоральном контуре. Причиной подобных различий может быть то обстоятельство, что под воздействием изменений осмолярности плазмы в ходе гемодиализа может изменяться объем эритроцитов. Это влияет на показатель гематокрита и может извращать результаты измерений. В нашей практике высокие градиенты по концентрации натрия между плазмой и диализатом не использовались, и именно этим обстоятельством можно объяснить отсутствие различий в показаниях мониторов относительного объема крови, которое мы наблюдали. Можно предполагать, что изменения объема эритроцитов в гораздо меньшей степени влияют на показатели мониторов ООК, использующих ультразвуковое сканирование крови, что подтверждается данными некоторых исследователей [74].

При оценке относительных изменений объема крови на фоне профилирования концентрации натрия в диализате и скорости ультрафильтрации мы не выявили существенного влияния профилирования на стабильность внутрисосудистого объема. Статистически достоверное, но незначительное снижение падения относительного объема крови отмечалось только при изолированном профилировании ультрафильтрации или натрия. Эти данные несколько противоречат результатам других исследователей, наблюдавших наилучшую (на 2-3% в сравнении со стандартным диализом)

пресервацию ООК именно при одновременном профилировании концентрации натрия в диализате и скорости УФ [133]. Таким образом, при помощи профилирования не удалось существенно повлиять на снижение показателя ООК в ходе диализов. Это может быть связано с аппаратными ограничениями, которые не позволяют существенных отклонений концентрации натрия в диализате и скорости УФ от базовых величин. Кроме того, стандартные профили, содержащиеся в программе диализных аппаратов, могут подходить далеко не для каждого пациента и далеко не для каждого сеанса диализа. По нашему опыту, осмысленное изменение прескрипции диализа (объема ультрафильтрации, концентрации натрия, температуры диализата) в соответствии с данными монитора относительного объема крови позволяют снизить частоту развития гипотензивных эпизодов. Это подтверждается и результатами других исследований [26]. Мы также выявили определенные признаки кривой изменения относительного объема крови, связанные с высокой вероятностью развития интрадиализной гипотензии. Это – быстрое падение относительного объема крови в первые 40 минут гемодиализа и монотонность кривой, являющаяся, очевидно, проявлением недостаточной мобилизации механизмов сосудистого восполнения в ответ на ультрафильтрацию.

Мониторинг ООК в ходе диализа позволяет оценить и эффективность мероприятий, направленных на поддержание постоянства внутрисосудистого объема. Так, изолированная ультрафильтрация, долгие годы считавшаяся одной из действенных мер обеспечения оптимального восполнения внутрисосудистого объема, в нашем исследовании оказалась неэффективной. При проведении изолированной ультрафильтрации показатель снижения относительного объема крови, отнесенный к величине ультрафильтрации, не отличался от такового при обычном проведении диализа у конкретного пациента.Очевидно, определенная гемодинамическая стабильность, характерная для изолированной ультрафильтрации, определяется не сохраняющейся в условиях отсутствия диффузионного переноса

осмолярностью плазмы крови пациента, но, в первую очередь, охлаждением крови в экстракорпоральном контуре.

Снижение температуры тела пациента за счет охлаждения крови в экстракорпоральном контуреявляется одним из самых простых и доступных в ходе диализного лечения методов обеспечения периферической вазоконстрикции. Низкотемпературный диализ был предложен еще в 1981 году [81], однако, несмотря на свою простоту и доступность, не получил широкого повсеместного распространения. Мы в своей практике всегда были склонны рассматривать низкотемпературный диализ как средство первого ряда при профилактике интрадиализной гипотензии. В рамках данного исследования при использовании температурного блока мы показали, что повышение температуры тела пациента в ходе гемодиализа связано в первую очередь со снижением теплоотдачи на фоне компенсаторной вазоконстрикции. Это подтвердило наблюдения других авторов [105]. Повышение температуры тела мы отмечали даже при низкотемпературном гемодиализе. Для поддержания постоянства температуры поступающей в экстракорпоральный контур крови использовался изотемпературный гемодиализ, при котором прогрессивное снижение температуры диализирующей жидкости позволяет обеспечить постоянство температуры крови, поступающей в экстракорпоральный контур. Изотемпературный режим проведения процедур позволил существенно снизить частоту интрадиализной гипотензии. При этом снижения эффективности процедур не отмечалось.

У проблемных больных, склонных к развитию интрадиализной симптоматики, у которых исчерпаны все меры, направленные на профилактику осложнений в ходе сеансов лечения, показано увеличение частоты проведения процедур. Стоит, однако, оговориться, что у пациентов на амбулаторном лечении такая мера представляется одной из последних, поскольку значимое уменьшение свободного от лечения времени снижает качество жизни.

Таким образом, в ходе нашего исследования было показано, что современные диализные технологии при их осмысленном комплексном применении позволяют в значительной степени оптимизировать программное лечение пациентов с точки зрения максимального приближения статуса гидратации и волемии к нормальным значениям, и сделать лечение эффективным и неосложненным. Представляется, что ближайшее будущее гемодиализа – широкое внедрение автоматизированных систем с обратной связью, способных в значительной мере решать подобные задачи. Действительно, при использовании методик, примененных в нашем исследовании, немедленно после подключения пациента к диализному аппарату имеется достаточно большой массив объективных данных – величина гипергидратации, уровень гемоглобина, показатели динамики внутрисосудистого объема и артериального давления и др., основываясь на которых могут быть индивидуализированы параметры лечения, - как клиницистом, так и в автоматическом режиме. На сегодняшний день имеется немало методик для управления балансом натрия, температуры, скоростью ультрафильтрации и замещения. Однако и на операторском, и на автоматизированном уровне они работают, как правило, изолированно. Комплексное применение этого богатого арсенала требует глубокого понимания закономерностей возникновения и развития патологических изменений, связанных с хронической болезнью почек или индуцируемых самой процедурой диализа, и четкого представления о влиянии диализных технологий на эти процессы.

Выводы.

1. Аппаратный контроль относительного объема крови основывается на достоверных величинах гематокрита и гемоглобина, совпадающих с данными лабораторного исследования крови.
2. По данным мониторинга относительного объема крови признаком гипергидратации является незначительное его снижение, не превышающие 2,5 процентов на каждый литр ультрафильтрации; предвестником интрадиализной гипотензии является линейный характер падениятносительного объема крови с выраженным наклоном – более 6 процентов на каждый литр ультрафильтрации, свидетельствующий о неадекватном сосудистом восполнении.
3. На основании показателей относительного объема крови использование понижающихся профилей натрия или ультрафильтрации позволяет уменьшить величину падения внутрисосудистого объема в среднем на 2%.
4. Проведение гемодиализа в изотермическом режиме в сочетании с контролем относительного объема крови позволяет снизить частоту интрадиализной гипотензии с 26% до 8%.
5. Верификация степени гидратации по данным биоимпедансного анализа в сочетании с методами профилактики интрадиализной гипотензии позволяет ускорить и объективизировать достижение нормогидратации у пациентов на программном гемодиализе.
6. Применение разработанного алгоритма верификации статуса гидратации и профилактики интрадиализной гипотензии позволяет достоверноснизить выраженность осложнений, в существенной степени влияющих на результаты программного гемодиализного лечения.

Практические рекомендации.

В виде алгоритма данные практические рекомендации отражены на рисунке 27, снабженном необходимыми комментариями.

- Биоимпедансный анализ необходимо использовать в качестве рутинной методики определения статуса гидратации у больных на программном гемодиализе, при этом предпочтительны методы, позволяющие оценить объем вне- и внутриклеточной жидкости, в частности – биоимпедансная спектрометрия.
- При оценке интермиттирующей гипергидратации ее величину необходимо соотносить с объемом внеклеточной жидкости (не более 15%), а не сухим весом пациента.
- При устранении массивной персистирующей гипергидратации изменения относительного объема крови позволяют объективизировать влияние ультрафильтрации. При выраженной гипергидратации даже быстрая, около литра в час, ультрафильтрация не приводит к снижению относительного объема крови более, чем на 2,5% на каждый литр ультрафильтрации. Данный показатель характеризует адекватность восполнения внутрисосудистого объема.
- Величина максимального снижение относительного объема крови у пациентов с отработанным сухим весом должна находиться в пределах 3,5 – 6% на 1 литр ультрафильтрации. При более высоком показателе необходимо использование мероприятий, направленных на стабилизацию внутрисосудистого объема, таких как профилирование натрия диализата или скорости ультрафильтрации. Это особенно важно при линейном снижении объема крови, свидетельствующем о неадекватности механизмов восполнения внутрисосудистого объема.
- У пациентов с верифицированным сухим весом мерой профилактики интрадиализной гипотензии первого порядка служит

низкотемпературный гемодиализ, оптимальным вариантом которогоявляется изотемпературный диализ.

- При неэффективности мероприятий, направленных на профилактику интрадиализной гипотензии, показано расширение программы гемодиализа. Увеличение частоты проведения сеансов лечения в рамках амбулаторного гемодиализа является последним из возможных мероприятий, так как сокращение свободного от лечения времени снижает качество жизни.

Список литературы.

1. Андрусев А. М., Ким И. Г., Бикбов Б. Т., Томилина Н. А. Сравнительный анализ эффективности разных видов заместительной почечной терапии в аспекте отдаленных результатов. *Нефрология и диализ*. 2009: 11; 21-30.
2. Бадаева С.В., Томилина Н.А., Бикбов Б.Т. и др. Структурно-функциональные изменения миокарда при прогрессирующей хронической почечной недостаточности. *Нефрология и диализ.* 2006; 8 (3): 232-239.
3. Бикбов Б.Т., Томилина Н.А. Состояние заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998–20011 гг. (Отчет по данным Российского регистра заместительной почечной терапии). *Нефрология и диализ.* 2014; 16, №1: 11-127.
4. Бовкун И.В., Румянцев А.Ш. Состояние жидкостных пространств организма у пациентов с хронической болезнью почек, получающих лечение программным гемодиализом. *Нефрология.* 2012; 16 (3): 98-105.
5. Ватазин А.В., Шумский В.И., Астахов П.В., Круглов Е.Е. Комплексное лечение хирургических заболеваний у больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности. 2002; *М.: МОНИКИ*: 304 с.
6. Волгина Г.В. Клиническая эпидемиология кардиоваскулярных нарушений при хронической почечной недостаточности. *Нефрология и диализ*. 2000; 2 (1-2): 25-31.
7. Гендлин Г.Е., Шило В.Ю., Томилина Н.А. Гипертрофия миокарда левого желудочка и ее прогностическое значение при хронической болезни почек. *Клиническая нефрология.* 2009; 1 (1): 22-28.
8. Готье С.В., Мойсюк Я.Г., Хомяков С.М., Ибрагимова О.С. Развитие органного донорства и трансплантации в Российской Федерации в 2006-2010 годах. III сообщение регистра Российского трансплантологического общества. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2011;

13(2): 6-20.

9. Дудко М.Ю., Шутов Е.В., Капитанов Е.Н., Ермоленко В.М. Влияние нарушений водного баланса на состояние сердечно-сосудистой системы у больных на заместительной почечной терапии. *Нефрология и диализ.* 2006; 8: 244-249.
10. Ермоленко В.М., Филатова Н.Н. О целевых значениях артериального давления у больных ХБП. *Нефрология и диализ*. 2010: 12; 238-241.
11. Ильин А.П. Актуальные синдромы, отягчающие течение хронической почечной недостаточности у больных, находящихся на лечении программным гемодиализом: диагностика, лечение, профилактика, прогноз. 2002; Ульяновск: 156 с.
12. Кардиоваскулярная профилактика. Национальные рекомендации. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2011; 10 (6): приложение2.
13. Клиническое практическое руководство по адекватности гемодиализа. (Перевод с английского – NKF-DOQI): Тверь. 2000; 190 стр.
14. Кутырина И.М., Руденко Т.Е., Швецов М.Ю. Почечная недостаточность как фактор «старения» сосудов. *Терапевтический архив.* 2007; 79 (6): 49-52.
15. Мухин Н.А., Моисеев В.С., Кобалава Ж.Д. и др. Кардиоренальные взаимодействия: клиническое значение и роль в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек. *Терапевтический архив.* 2004; 76 (6): 39-46.
16. Николаев Д.В., Смирнов А.В., Бобринская И.Г., Руднев С.Г. Биоимпедансный анализ состава тела человека. Москва, 2009; 392 с.
17. Руденко Т.Е., Кутырина М.Ю., Швецов Е.М., Шилов Е.М. Терапевтические стратегии лечения кардиоренального синдрома. *Лечащий врач.* 2012; №1: 71-74.
18. Серов В.А., Шутов А.М., Сучков В.Н. и др. Прогностическое значение

снижение функции почек у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Нефрология и диализ*. 2008;3-4: 214-218.

19. Сорокин А.В., Коровина О.В. Высокая напряженность труда – фактор риска стрессиндуцированной гипертрофии миокарда левого желудочка у машинистов локомотивов железнодорожного транспорта. *Бюллетень сибирской медицины.* 2007; №1: 53-56.

20. Сторожаков Г.Л., Гендлин Е.Е., Шило В.Ю., Томилина Н.А. Сердечная недостаточность у больных с хронической почечной недостаточностью. *Сердечная недостаточность.* 2005; 6 (3): 100-105.

21. Томилина Н.А., Волгина Г.В., Бикбов Б.Т., Ким И.Г. Проблема сердечнососудистых заболеваний при хронической почечной недостаточности. *Нефрология и диализ.* 2003; 5 (1): 15-24.

22. Agarwal R.Hypervolemia is associated with increased mortality among hemodialysis patients. *Hypertension.* 2010; 56: 512–517.
23. Agarwal R., Weir M.R. Dry-weight: a concept revisited in an effort to avoid medication-directed approaches for blood pressure control in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010; 5: 1255–1260.
24. Amann K., Tyralla K. Cardiovascular changes in chronic renal failure—pathogenesis and therapy. *Clin Nephrol.* 2002; 58: 62–72.
25. Andrulli S., Colzani S., Mascia F. et al. The role of blood volume reduction in the genesis of intradialytic hypotension. *Am J Kidney Dis*. 2002; 40: 1244–1254.
26. Ballantine L., Barcellos B. A quality initiative - can we reduce the incidence of hypotension during hemodialysis? *CANNT J*. 2004; 14: 26-31.
27. Barnes E., Dutka D.P., Khan M., et al. Effect of repeated episodes of reversible myocardial ischemia on myocardial blood flow and function in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2002; 282: 1603–1608.
28. Barth C., Boer W., Garzoni D. et al. Characteristics of hypotension-prone haemodialysis patients: is there a critical relative blood volume? *Nephrol Dial Transplant*. 2003; 1353-1360.

29. Bennett L.A., Johnson J.M., Stephens D.P. et al. Evidence for a role for vasoactive intestinal peptide in active vasodilatation in the cutaneous vasculature of humans. *J Physiol.* 2003; 552: 223–232.
30. Booth J, Pinney J, Davenport A. Do changes in relative blood volume monitoring correlate to hemodialysis-associated hypotension? *Nephron Clin Pract*. 2010; 117: 179-183.
31. Bos W.J., Bruin S., van Olden R.W. et al. Cardiac and hemodynamic effects of hemodialysis and ultrafiltration. *Am J Kidney Dis.* 2000; 35: 819–826.
32. Calderone A., Takahashi N., Izzo N.J. Jr., et al. Pressure- and volume-induced left ventricular hypertrophies are associated with distinct myocyte phenotypes and differential induction of peptide growth factors mRNAs. *Circulation.* 1995; 92: 2385–2390.
33. Canaud B., Bragg-Gresham J.L., Marshall M.R. et al. Mortality risk for patients receiving hemodiafiltration versus hemodialysis: European results from the DOPPS. *Kidney Int.* 2006; 69: 2087–2093.
34. Carter M., Zhu F., Kotanko P. et al. Assessment of body composition in dialysis patients by arm bioimpedance compared to MRI and 40K measurements. *BloodPurif*. 2009; 27: 330 – 336.
35. Charra B., Calemard M., Laurent G. Importance of treatment time and blood pressure control in achieving long-term survival on dialysis. *Am J Nephrol*. 1996; 16: 35–44.
36. Charra B., Laurent G., Chazot C. et al. Clinical assessment of dry weight. *Nephrol Dial Transplant.* 1996; 11, Suppl. 2: 16–19.
37. Chesterton L.J., Selby N.M., Burton J.O., McIntyre C.W. Cool dialysate reduces asymptomatic intradialytic hypotension and increases baroreflex variability. *Hemodial Int*. 2009; 13: 189-196.
38. Chesterton L.J., Selby N.M., Burton J.O. et al. Categorization of the hemodynamic response to hemodialysis: the importance of baroreflex sensitivity. *Hemodial Int.* 2010; 14:18–28.
39. Cheung A.K., Levin N.W., Greene T. et al. Effects of high-flux hemodialysis

on clinical outcomes: results of the HEMO study. *J Am Soc Nephrol.* 2003; 14: 3251–3263.

40. Coli U., Landini S., Lucatello S. et al. Cold as cardiovascular stabilizing factor in hemodialysis: hemodynamic evaluation. *Trans Am Soc Artif Intern Organs.* 1983; 29: 71–75.
41. Culleton B.F., Walsh M., Klarenbach S.W. et al. Effect of frequent nocturnal hemodialysis vs conventional hemodialysis on left ventricular mass and quality of life: A randomized controlled trial. *JAMA.* 2007; 298: 1291–1299.
42. Dasselaar J.J., Huisman R.M., de Jong P.E., Franssen C.F. Relative blood volume measurements during hemodialysis: comparisons between three noninvasive devices. *Hemodial Int*. 2007; 11: 448-455.
43. De Lima J.J.G., Vieira M.L.C., Abensur H., Krieger E.M. Baseline blood pressure and other variables influencing survival on haemodialysis of patients without overt cardiovascular disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2001; 16: 793-797.
44. De Simone G. Left ventricular geometry and hypotension in end-stage renal disease: a mechanical perspective. *J Am Soc Nephrol.* 2003; 14: 2421–2427.
45. Devereux R.B., Alonso D.R., Lutas E.M. et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy in comparison to necropsy findings. *Am J Kidney Dis.* 1991; 18, Suppl. 2: 121-127.
46. Donauer J., Schweiger C., Rumberger B. et al. Reduction of hypotensive side effects during online-haemodiafiltration and low temperature haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2003; 18: 1616–1622.
47. Dorairajan S., Chockalingam A., Misra M. Myocardial stunning in hemodialysis: what is the overall message? *Hemodial Int.* 2010; 14: 447–450.
48. Dou Y., Liu L., Cheng X. et al. Comparison of bioimpedance methods for estimating total body water and intracellular water changes during hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2011; 26: 3319–3324.
49. Dou Y., Zhu F., Kotanko P. Assessment of extracellular fluid volume and fluid status in hemodialysis patients: current status and technical advances. *Semin*

Dial. 2012; 25: 377-387.

50. European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association Registry (http://www.era-edta-reg.org)
51. Fagugli R.M., Pasini P., Quintaliani G. et al. Association between extracellular water, left ventricular mass and hypertension in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2003; 18: 2332–2338.
52. Foley R.N., Herzog C.A., Collins A.J. et al. Blood pressure and long-term mortality in United States hemodialysis patients: USRDS waves 3 and 4 study. *Kidney Int.* 2002; 62: 1784–1790.
53. Foley R.N., Parfrey P.S., Hurnett J.D. et al. Impact of hypertension on cardiomiopathy, morbidity and mortality in end-stage renal disease. *Kidney Int.* 1996; 49: 1379-1385.
54. Gabrielli D., Krystal B., Katzarski K. et al. Improved intradialytic stability during haemodialysis with blood volume-controlled ultrafiltration. *J Nephrol*. 2009; 22: 232-240.
55. Ganz P, Braunwald E. Coronary blood flow and myocardial ischemia. In: Braunwald E, ed. Heart Disease: *A Textbook of Cardiovascular Medicine*, 4th edn. WB Saunders, Philadelphia. 1997; 1161–1183.
56. Genovesi S., Valsecchi M.G., Rossi E. et al. Sudden death and associated factors in a historical cohort of chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2009; 24: 2529–2536.
57. Genovesi S., Vincenti A., Rossi E. et al. Atrial fibrillation and morbidity and mortality in a cohort of long-term hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2008; 51: 255–262.
58. Graziani G., Finazzi S., Mangiarotti R. et al.Different cardiovascular responses to hemodialysis-induced fluid depletion and blood pressure compliance. *J Nephrol.* 2010; 23: 55-61.
59. Grooteman M., van den Dorpel R., Bots M. Online hemodiafiltration versus low-flux hemodialysis: effects on all-cause mortality and cardiovascular events in a randomized controlled trial. The Convective Transport Study (Contrast).

ERA-EDTA CONGRESS—PRAGA 2011-LBCT3.

60. Gusbeth-Tatomir P., Covic A. Causes and consequences of increased arterial stiffness in chronic kidney disease patients. *Kidney Blood Press Res.* 2007; 30: 97-107.

61. Herzog CA. Kidney disease in cardiology. *Nephrol Dial Transplant.* 2007; 22: 43-46.

62. Hillege H.I., Nisch D., Pfeffer M.A. et al. Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure. *Circulation.* 2006; 113: 671-678.

63. Hsu H.J., Yen C.H., Hsu K.H. et al. Association between cold dialysis and cardiovascular survival in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2011; 0: 1–8.

64. Hung S.Y., Hung Y.M., Fang H.C. et al. Cardiac troponin I and creatine kinase isoenzyme MB in patients with intradialytic hypotension. *Blood Purif.* 2004; 22: 338–343.

65. Jefferies H.J., Burton J.O., McIntyre C.W. Individualised dialysate temperature improves intradialytic haemodinamics and abrogates haemodialysis-induced myocardial stunning, without compromising tolerability. *Blood Purif.* 2011; 32: 63-68.

66. Johnson J.M., Proppe D.W. Handbook of Physiology. In: Fregly M.J., Blatteis C.M., eds. *Section 4: Environmental Physiology*. Oxford University Press, New York: 1996; 215–243.

67. Juger D.J., Grootendorst D.C., Jager K.J. et al. Cardiovascular and noncardiovascular mortality among patients starting dialysis. *JAMA*. 2009; 24: 2871–2876.

68. Kalantar-Zadeh K., Regidor D.L., Kovesdyet C.P. et al. Fluid retention is associated with cardiovascular mortality in chronic hemodialysis patients. *Circulation*. 2009; 119: 671–679.

69. Katz A.M. Physiology of the heart. *Lippincott Williams and Wilkins. 5 ed.* 2010; 576 p.

70. Kayikcioglu M., Tumuklu M., Ozkahya M. et al. The benefit of salt restriction in the treatment of end-stage renal disease by haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2009; 24: 956–962.
71. Koda Y., Nishi S., Miyazaki S. et al. Switch from conventional to high-flux membrane reduces the risk of carpal tunnel syndrome and mortality of hemodialysis patients. *Kidney Int.* 1997; 52: 1096–1101.
72. Kooman J., Basci A., Pizzarelli F. et al. EBPG guideline on haemodynamic instability. *Nephrol Dial Transplant.* 2007; 22, Suppl. 2: 22–44.
73. Kotanko P., Levin N.W., Zhu F. Current state of bioimpedance technologies in dialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2008; 23: 808–812.
74. Kron S., Wenkel R., Leimbach T. et al. Effects of sodium on measuring relative blood volume during hemodialysis differ by techniques. *ASAIO J*. 2013; 59:612-616. doi: 10.1097/MAT.0b013e3182a4b45e.
75. Levin A., Singer J., Thompson C.R. et al. Prevalent left ventricular hypertrophy in the predialysis population: identifying opportunities for intervention. *Am J Kidney Dis.* 1996; 27: 347-354.
76. Locatelli F., Buoncristiani U., Canaud B. et al. Haemodialysis with on-line monitoring equipment: tools or toys? *Nephrol Dial Transplant*. 2005; 20: 22–33.
77. Locatelli F., Martin-Malo A., Hannedouche T.et al. Effect of membrane permeability on survival of hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2009; 20: 645–654.
78. London G.M. Left ventricular alterations and end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2002; 17, Suppl. 1: 29–36.
79. Machek P., Jirka T., Moissl U. et al. Guided optimization of fluid status in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2010; 25: 538–544.
80. Maggiore Q., Pizzarelli F., Santoro A. et al. The effects of control of thermal balance on vascular stability in hemodialysis patients: Results of the European randomized clinical trial. *Am J Kidney Dis*. 2002; 40: 280–90.
81. Maggiore Q., Pizzarelli F., Zoccali C. et al. Effect of extracorporeal blood cooling on dialytic arterial hypotension. *Proc Eur Dial Transplant Assoc.* 1981;

18: 597–602.

82. Marabotti C., Ebert A.G., Palombo C. et al. Causal, ambulatory and stress blood pressure: relationship with left ventricular mass and filling. *Int J Cardiol.* 1991; 31: 89-96.

83. Martos R., Baugh J., Ledwidge M. et al. Diastolic heart failure: evidence of increased myocardial collagen turnover linked to diastolic dysfunction. *Circulation.* 2007; 115: 888–895.

84. McCullough PA, Li S, Jurkovitz CT et al. CKD and cardiovascular disease in screened high-risk volunteer and general populations: the Kidney Early Evaluation Program (KEEP) and National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999–2004. *Am J Kidney Dis.* 2008; 51: S38–S45.

85. McIntyre C.W. Effects of hemodialysis on cardiac function. *Kidney Int*. 2009; 76: 371–375.

86. McIntyre C.W., Burton J.O., Selby N.M., et al. Haemodialysis induced cardiac dysfunction is associated with an acute reduction in global and segmental myocardial blood flow. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008; 3: 19–26.

87. McIntyre C.W., Harrison L.E., Eldehni M.T. et al. Circulating endotoxemia: a novel factor in systemic inflammation and cardiovascular disease in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011; 6: 133-141.

88. Mitra S., Chamney P., Greenwood R., Farrington K. Linear decay of relative blood volume during ultrafiltration predicts hemodynamic instability. *Am J Kidney Dis*. 2002; 40: 556–565.

89. Mitra S., Chamney P., Greenwood R., Farrington K. The relationship between systemic and whole-body hematocrit is not constant during ultrafiltration on hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2004; 15: 463–469.

90. Mizumasa T., Hirakata H., Yoshimitsu T. et al. Dialysis-related hypotension as a cause of progressive frontal lobe atrophy in chronic hemodialysis patients: a 3-year prospective study. *Nephron Clin Pract.* 2004; 97: 23–30.

91. Movilli E., Gaggia P., Zubani R. et al. Association between high ultrafiltration rates and mortality in uraemic patients on regular haemodialysis. A 5-year

prospective observational multicentre study. *Nephrol Dial Transplant.* 2007; 22: 3547–3552.

92. Nette R.W., van den Dorpel M.A., Krepel H.P. et al. Hypotension during hemodialysis results from an impairment of arteriolar tone and left ventricular function. *Clin Nephrol*. 2005; 63: 276-283.
93. Odudu A., Eldehni M.T., Fakis A., McIntyre C.W. Rationale and design of a multi-centre randomised controlled trial of individualised cooled dialysate to prevent left ventricular systolic dysfunction in haemodialysis patients. *BMC Nephrol*. 2012; 13: 45.
94. Ok E., Asci G., Ok E.S. Comparison of postdilution on-line hemo- diafiltration and hemodialysis (Turkish HDF Study). ERA-EDTA CONGRESS—PRAGA 2011-LBCT3.
95. Onofriescu M., Mardare N.G., Segall L. et al. Randomized trial of bio-electrical impedance analysis versus clinical criteria for guiding ultrafiltration in hemodialysis patients: effects on blood pressure, hydration status, and arterial stiffness. *Int Urol Nephrol.* 2011; 6: 153–159.
96. Ori Y., Chagnac A., Schwartz A. et al. Non-occlusive mesenteric ischemia in chronically dialyzed patients: a disease with multiple risk factors. *Nephron Clin Pract.* 2005; 101: 87–93.
97. Panichi V., Rizza G.M., Paoletti S. et al. Chronic inflammation and mortality in haemodialysis: effect of different renal replacement therapies. Results from the RISCAVID study. *Nephrol Dial Transplant.* 2008; 23: 2337–2343.
98. Paoletti E., Bellino D., Cassottana P. et al. Left ventricular hypertrophy in non-diabetic predialysis CKD. *Am J Kidney Dis.* 2005; 46: 320-327.
99. Paoletti E., Specchia C., Di Maio G. et al. The worsening of left ventricular hypertrophy is the strongest predictor of sudden cardiac death in haemodialysis patients: a 10 years survey. *Nephrol Dial Transplant.* 2004; 19: 1829–1834.
100. Passauer J., Petrov H., Schleser A. et al. Evaluation of clinical dry weight assessment in haemodialysis patients using bioimpedance spectroscopy: a cross-sectional study. *Nephrol Dial Transplant.* 2010; 25: 545–551.

101. Pauly R.P., Gill J.S., Rose C.L. et al. Survival among nocturnal home haemodialysis patients compared to kidney transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant.* 2009; 24: 2915–2919.
102. Puri S., Park J.K., Modersitzki F., Goldfarb D.S. Radioisotope blood volume measurement in hemodialysis patients. *Hemodial Int.* 2014; 18: 406-414.
103. Reddan D.N., Szczech L.A., Hasselblad V. et al. Intradialytic blood volume monitoring in ambulatory hemodialysis patients: A randomized trial. *J Am Soc Nephrol*. 2005; 16: 2162–2169.
104. Ronco C., Haapio M., HouseA.A. et al. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 52: 1527–1539.
105. Schneditz D., Levin N.W.. Keep your temper: how to avoid heat accumulation in haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2001; 16: 7–9.
106. Schreiber M.J. Clinical case-based approach to understanding intradialytic hypotension. *Am J Kidney Dis.* 2001; 38, Suppl. 4: S37-S47.
107. Schroeder K.L., Sallustio J.E., Ross E.A. Continuous haematocrit monitoring during intradialytic hypotension: precipitous decline in plasma refill rates. *Nephrol Dial Transplant*. 2004; 19: 652-656.
108. Selby N.M., McIntyre C.W. A systematic review of the clinical effects of reducing dialysate fluid temperature. *Nephrol Dial Transplant.* 2006; 21: 1883–1898.
109. Selby N.M., McIntyre C.W. The acute cardiac effects of dialysis. *Semin Dial*. 2007; 20: 220–228.
110. Shlipak M.G., Massie B.M. The Clinical Challenge of Cardiorenal Syndrome. *Circulation.* 2004; 110: 1514-1517.
111. Sinha A.D., Agarwal R. Can chronic volume overload be recognized and prevented in hemodialysis patients? The pitfalls of the clinical examination in assessing volume status. *Semin Dial.* 2009; 22: 480–482.
112. Sinha A.D., Light R.P., Agarwal R. Relative plasma volume monitoring during hemodialysis. AIDS the assessment of dry weight. *Hypertension*. 2010; 55: 305-311.

113. Stenvinkel P., Carrero J.J., Axelsson J. et al. Emerging biomarkers for evaluating cardiovascular risk in the chronic kidney disease patient: how do new pieces fit into the uremic puzzle? *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008; 3: 505-521.
114. Tai D.J., Lim T.W., James M.T. et al. Cardiovascular effects of angiotensin converting enzyme inhibition or angiotensin receptor blockade in hemodialysis: a meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010; 5: 623–630.
115. Thomasset A. Bio-electrical properties of tissue impedance measurements. *Lion Med*. 1962; 207: 107-118.
116. Thomson G.E., Waterhouse K., McDonald H.P., Jr., Friedman E.A. Hemodialysis for chronic renal failure. Clinical observations. *Arch Intern Med.* 1967; 120: 153–167.
117. Tisler A., Akocsi K., Harshegyi I. et al. Comparison of dialysis and clinical characteristics of patients with frequent and occasional hemodialysis-associated hypotension. *Kidney Blood Press Res.* 2002; 25: 97–102.
118. USRDS 2006 Annual Data Report. The National Institute of Health. *Am J Kidney Dis.* 2006; 49, Suppl. 1: s1.
119. Usvyat L.A., Kotanko P., van der Sande F.M. Circadian variations in body temperature during dialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2012; 27: 1139-1144.
120. Van der Sande F.M., Wystrychowski G., Kooman J.P. et al. Control of core temperature and blood pressure stability during hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009; 4: 93–98.
121. Vanholder R., Argiles A., Baurmeister U. et al. Uremic toxicity: presentstate of the art. *Int J Artif Organs.* 2001; 24: 695–725.
122. Vanholder R., Argiles A., Beige J. et al. Progress in uremic toxins research. *Semin Dial.* 2009; 22: 321–468.
123. Vanholder R., Van Laecke S., Verbeke F. et al. Uraemic toxins and cardiovascular disease: *in vitro* research versus clinical outcome studies. *Nephrol Dial Transplant Plus.* 2008; 1: 2–10.
124. Velasco N., Chamney P., Wabel P. et al. Optimal fluid control can normalize cardiovascular risk markers and limit left ventricular hypertrophy in thrice

weekly dialysis patients. *Hemodial Int*. 2012; 20: doi: 10.1111/j.1542-4758.2012.00689.x. [Epub ahead of print]

125. Vine S.M., Painter P.L., Kuskowski M.A., Earthman C.P. Bioimpedance spectroscopy for the estimation of fat-free mass in end-stage renal disease.*Eur J Clin Nutr Metab*. 2011; 6: 1–6.

126. Voroneanu L., Cusai C., Hogas S. et al. The relationship between chronic volume overload and elevated blood pressure in hemodialysis patients: use of bioimpedance provides a different perspective from echocardiography and biomarker methodologies.*Int Urol Nephrol.* 2010; 42: 789-797.

127. Wabela P., Chamneya P., Moissla U., Jirka T. Importance of whole-body bioimpedance spectroscopy for the management of fluid balance. *Blood Purif* . 2009; 27: 75–80.

128. Wizemann V., Lotz C., Techert F., Utholff S.. On-line haemodiafiltration versus low-flux haemodialysis. A prospective randomized study. *Nephrol Dial Transplant.* 2000; 15: 43-48.

129. Wizemann V., Wabel P., Chamney P. et al. The mortality risk of overhydration in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2009; 24: 1574–1579.

130. Woods H.F., Nandakumar M. Improved outcome for haemodialysis patients treated with high-flux membranes. *Nephrol Dial Transplant.* 2000; 15, Suppl. 1: S36–S42.

131. Zager P.G., Nikolic J., Brown R.H., et al. 'U' curve association of blood pressure and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 1998; 54: 561–569.

132. Zhang Q.L., Rothenbacher D. Prevalence of chronic kidney disease in population-based studies: systematic review. *BMC Public Health.* 2008; 8: 117-125.

133. Zhou Y.L., Liu H.L., Duan X.F. et al. Impact of sodium and ultrafiltration profiling on haemodialysis-related hypotension. *Nephrol Dial Transplant*. 2006; 21: 3231-3237.

134. Zoccali C., Benedetto F.A. Prognostic value of echocardiographic indicators of

left ventricular systolic function in asymptomatic dialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2004; 15: 1029–1037.

135. Zoccali C., Benedetto F.A., Tripepi G., et al. Left ventricular systolic function monitoring in asymptomatic dialysis patients: a prospective cohort study. *J Am Soc Nephrol*. 2006; 17: 1460-1465.

Список сокращений.

АГ – артериальная гипертензия
АД – артериальное давление
АПФ – ангиотензин-превращающий фермент
БИА – биоимпедансный анализ
ВКЖ – внеклеточная жидкость
ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка
КЖ – внутриклеточная жидкость
ОВО – общая вода организма
ОГ – относительная гипергидратация
о-ГДФ – гемодиафильтрация on-line
ООК – относительный объем крови
ΔООК – снижение относительного объема крови
ПТГ – паратиреоидный гормон
САД – среднее артериальное давление
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ТМД – трансмембранное давление
УФ – ультрафильтрация
ФУ – фазовый угол
ХБП – хроническая болезнь почек
BTM – монитор температуры крови
BVM – монитор объема крови
Kt/V – коэффициент очищения во время сеанса лечения