

УДК 616-036.882-08

**ОПТИМИЗАЦИЯ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ  
ТЕРАПИИ ПОЧЕЧНОЙ  
НЕДОСТАТОЧНОСТИ С УЧЁТОМ  
СОСТОЯНИЯ ОБЩЕЙ И ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ  
ГЕМОДИНАМИКИ У ПАЦИЕНТОВ  
С ТЕРМИНАЛЬНОЙ ПОЧЕЧНОЙ  
НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ**

Бабич Владимир Петрович  
*Краснодарский краевой нефрологический центр,  
Новороссийский филиал*

Бердников Александр Петрович  
*Краснодарский краевой нефрологический центр,  
Новороссийский филиал*

Шадрин Роман Владимирович  
*Кубанский государственный медицинский  
университет, Краснодар, Россия*

Заболотских Игорь Борисович – д.м.н., профессор  
*МБУЗ ГБ № 2 «КМЛДО»,  
Кубанский государственный медицинский  
университет, Краснодар, Россия*

В статье приведены данные российских и зарубежных исследований, касающихся связи показателей общей и церебральной гемодинамики, анемии и психоневрологических расстройств с риском неблагоприятного исхода у пациентов с терминальной почечной недостаточностью на программном гемодиализе.

Ключевые слова: АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ, АНЕМИЯ, ЦЕРЕБРАЛЬНАЯ ГЕМОДИНАМИКА, ГЕМОДИАЛИЗ, ТЕРМИНАЛЬНАЯ ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ.

UDC 616-036.882-08

**OPTIMIZATION OF RENAL FAILURE  
REPLACEMENT THERAPY SUBJECT TO  
COMMON AND CEREBRAL HEMODYNAMICS  
IN PATIENTS WITH TERMINAL RENAL  
FAILURE**

Babich Vladimir Petrovich  
*Krasnodar Krai Nephrology Centre, Novorossiisk  
Department*

Berdnikov Alexandr Petrovich  
*Krasnodar Krai Nephrology Centre, Novorossiisk  
Department*

Shadrin Roman Vladimirovich  
*Kuban state medical university, Krasnodar, Russia*

Zabolotskich Igor' Borisovich – MD, professor  
*Kuban state medical university, Krasnodar, Russia  
City hospital Nr 2*

The article presented the data of Russian and foreign studies about connection among the indices of common and cerebral hemodynamics, anemia and psychoneurological disorders with risk of unfavorable outcome in patients with terminal renal failure during the chronic hemodialysis.

Key words: ARTERIAL PRESSURE, ANEMIA, CEREBRAL HEMODYNAMICS, HEMODIALYSIS, TERMINAL RENAL FAILURE.

В настоящее время в мире около 1,5 млн человек находятся на лечении программным гемодиализом (ПГД), из них более 18 тыс. человек – в России [2]. Они имеют более высокий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), и смертность в данной группе в 30 раз выше, чем в общей популяции [40].

**Цель исследования.** Изучение возможностей оптимизации заместительной терапии почечной недостаточности путем коррекции параметров общей и церебральной гемодинамики.

**Материал и методы исследования.** Были проанализированы данные множества зарубежных исследований, касающихся взаимосвязи тех или иных параметров общей и церебральной гемодинамики с повышенным уровнем смертности и риском развития осложнений у диализных больных.

В структуре ССЗ превалирует артериальная гипертензия (АГ). Согласно международным и российским рекомендациям по диагностике и лечению артериальной гипертензии, под данным термином подразумевается повышение АД при гипертонической болезни и симптоматических артериальных гипертензиях [4]. Отдельно выделяют систолическую АГ, наиболее опасную в плане поражения органов-мишеней. По данным мировых регистров, распространённость АГ у диализных больных в Европе составляет 72,7 %, в Японии – 55,9 %, а в США – 83,2 %. По данным регистра Российского диализного общества, АГ наблюдается у 63,2 % пациентов.

В зависимости от эффекта проводимой терапии на величину АД гипертонию принято делить на: контролируемую, когда АД снижается при ограничении употребления соли, выведении натрия и избытка жидкости посредством ультрафильтрации во время процедуры гемодиализа, и неконтролируемую, по существу, гипертонию злокачественного течения, когда эти меры даже в сочетании с интенсивной гипотензивной терапией не приносят желаемого результата. У относительно небольшой группы

больных, несмотря на ультрафильтрацию и уменьшение массы тела после диализа АД не снижается, дегидратация сопровождается слабостью, апатией, анорексией, усиленной жаждой. Этим больным свойственны транзиторные неврологические расстройства и тяжёлые изменения глазного дна, формируется синдром дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭП) [6].

Изменение АД у большинства диализных пациентов характеризуется пилообразной кривой, с наивысшим подъёмом АД перед процедурой и его динамическим снижением в ходе гемодиализа, стабильным незначительным снижением в первые сутки после гемодиализа, с последующим его приростом до следующей процедуры [5].

Однако такая динамика АД характерна не для всех больных. У значительной части пациентов в ходе гемодиализа отмечаются гипотензия, нуждающаяся в коррекции, высокая частота постдиализной ортостатической гипотензии, а у 14 % пациентов – парадоксальное повышение АД к концу диализа и после него [18]. Частота встречаемости артериальной гипотензии на ПГД достигает 20–30 % [7].

Механизмы, которые могут быть вовлечены в патогенез диализной гипертензии, включают:

- внеклеточную перегрузку объёмом
- увеличение сердечного выброса
- изменение уровня электролитов (особенно натрия)
- активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы
- гиперактивность симпатической нервной системы
- эндотелиальную дисфункцию

Встречаемость гипертензии на процедуре ГД регистрируется среди 5–15 % пациентов, и она связана с неблагоприятными исходами. Наиболее важными методами лечения гипертензии являются не только контроль уровня натрия и ультрафильтрация, но также снижение симпатической

гиперактивности и уровня эндотелина-1 [43]. По мнению других исследователей [62] диализная гипертензия встречается чаще, эпизоды возникают у большинства пациентов на гемодиализе, причём у четверти больных это происходит в более чем в 31 % диализных сессий. У этих пациентов более выражена клеточная эндотелиальная дисфункция и междиализное (амбулаторное) АД имеет более высокие значения. В исследовании было рассмотрено влияние карведилола на течение АГ, эндотелиальную дисфункцию и выживаемость. Приём карведилола снижает частоту диализной гипертензии и улучшает течение эндотелиальной дисфункции, снижает относительный риск кардиоваскулярной смертности. У пациентов диализная гипертензия коррелировала с высоким АД в междиализном периоде как в дневные, так и в ночные часы [61].

В ранее проводимых многочисленных исследованиях изменений гемодинамики у пациентов на ПГД была уточнена разноуровневая взаимосвязь изменений АД (в начале и конце гемодиализа) с неблагоприятными результатами [65]. Т.И. Chang [17] указал на отсутствие единого мнения об оптимальном уровне АД. Отсутствие общих подходов к оценке и коррекции АД у пациентов с различным его уровнем свидетельствует о необходимости продолжить изучение гемодинамики у пациентов ПГД [29].

При анализе гемодинамики подтверждено наличие ранее указанных предикторов неблагоприятных исходов даже у пациентов с нормотензией и легко корригируемой гипертензией, оцененных перед процедурой, за счёт значительного увеличения уровня АД, сниженного уровня ДАД и АДср [16, 35].

Лица с рефрактерной артериальной гипертензией отличались гипокинетическим (с тенденцией к нормокинетическому) нормодинамическим гипотоническим типом кровообращения,

нормокардией, нормонатриемией. Данный тип кровообращения обеспечивал более высокие уровни САД, ДАД и АДср., в сравнении с пациентами как с нормотензией, так и с легко корригируемой артериальной гипертензией при сопоставимых значениях ПД. Однако высокий уровень ОПСС, при относительно низком сердечном индексе, является фактором возможного осложнённого течения гемодиализа [37].

Пациенты с рефрактерной артериальной гипертензией и инсулин-зависимым сахарным диабетом характеризовались нормокинетическим нормодинамическим гипотоническим типом кровообращения, нормокардией и нормонатриемией, как и у лиц с нормотензией и легко корригируемой гипертензией. Такой тип кровообращения обеспечивал систолическую артериальную гипертензию при достоверно более высоких, по сравнению с другими группами, величинах ДАД и АДср. ПД было достоверно ниже, чем в группе с легко и трудно корригируемой артериальной гипертензией. Наиболее высокое значение ОПСС перед процедурой предполагает возможность осложнений на процедуре гемодиализа [37].

Больные с рефрактерной гипертензией и энцефалопатией характеризовались нормокинетическим нормодинамическим гипотоническим типом кровообращения, нормокардией и гипонатриемией, а также выявленной преддиализной вазодилатацией. В этой группе наблюдался наиболее низкий уровень ДАД, в сравнении с остальными пациентами с рефрактерной гипертензией, что связано, по мнению некоторых авторов, с неблагоприятными событиями в междиализном периоде [12].

Лица с артериальной гипотензией отличались гипокинетическим (с тенденцией к нормокинетическому) гиподинамическим гипотоническим типом кровообращения, нормокардией (с тенденцией к брадикардии и гипонатриемии) и, по мнению многих исследователей, находятся в зоне

повышенного риска неблагоприятного исхода в краткосрочной перспективе [11, 47, 55].

Выявлена межгрупповая динамика ОПСС: уменьшение вазодилатации соотносится с прогрессией роста АД и формированием его рефрактерности к корригирующей терапии. Следовательно, уменьшение вазодилатации соотносится с появлением артериальной гипертензии, затем – с её рефрактерностью к лечению и далее – с возникновением дисциркуляторной энцефалопатии. Это обобщение соотносится с мнением некоторых авторов [6].

Выявленные межгрупповые различия профилей гемодинамики отражают прогноз как сердечно-сосудистой, так и общей выживаемости и соотносятся с мнениями авторов более ранних исследований [5, 11, 33, 52, 62].

В доступной литературе найдены единичные результаты анализа типов гемодинамики, а следовательно, и единичные мнения об их прогностической значимости. В одном исследовании [37] выявлено, что пациенты с рефрактерной артериальной гипертензией и артериальной гипотонией отличались от остальных гипокинезией кровообращения. Это неблагоприятный признак, так как он регистрировался на фоне вазодилатации и подтверждался более ранними исследованиями.

Интерес представляет анализ изменения гемодинамического профиля к окончанию сеанса гемодиализа в каждой группе. У пациентов с артериальной нормотензией после гемодиализа достоверно повышалось диастолическое артериальное давление (ДАД), что обуславливало изменение пульсового давления (ПД) и АД<sub>ср</sub> до оптимальных значений для таких больных. Процедура гемодиализа уменьшала динамику кровообращения без изменения ее типа, не влияла на кинетику кровообращения. Тип кровообращения к концу процедуры не изменялся – он был нормокинетическим и нормодинамическим. Изменения параметров

гемодинамики согласуются с данными ранее проведенных наблюдений пациентов ПГД, и относятся к категории благоприятных [16, 33, 59, 65]. Следовательно, у лиц с артериальной нормотензией сеанс гемодиализа улучшает прогностические показатели гемодинамики.

У больных с легко корригируемой артериальной гипертензией в результате гемодиализа увеличивалось ДАД, а САД не изменялось, что обусловило снижение пульсового и увеличение среднего АД и уменьшение выраженности вазодилатации. Тип кровообращения остался нормокинетическим нормодинамическим гипотоническим, однако снизились кинетика и динамика кровообращения. Таким образом, изменения гемодинамического профиля после диализа в этой группе практически аналогичны таковым у пациентов с артериальной нормотензией, за исключением уменьшения кинетики кровообращения в первом случае. По ранее проведенным исследованиям [16, 33, 59, 65], отсутствуют критерии неблагоприятных исходов как в краткосрочной, так и в длительной перспективе. Следовательно, гемодиализ улучшил прогностические показатели гемодинамики и у лиц с легко корригируемой артериальной гипертензией.

У больных с рефрактерной артериальной гипертензией, в отличие от двух предыдущих групп, в результате гемодиализа отмечена тенденция к снижению ДАД, что при отсутствии достоверных изменений САД обусловило увеличение пульсового давления (ПД). Рост ПД связывают с неблагоприятным прогнозом в ранее проведенных исследованиях [16, 55, 59]. Следовательно, у лиц с рефрактерной артериальной гипертензией (АГ) гемодиализ ухудшил прогноз.

Изменения гемодинамических показателей у диализных больных с рефрактерной артериальной гипертензией и инсулинзависимым сахарным диабетом характеризовались увеличением ПД, тенденцией к снижению ДАД при отсутствии изменений САД и АД<sub>ср</sub>. Отсутствовали также

качественные и количественные изменения типа кровообращения.

Таким образом, гемодиализ одинаково изменял гемодинамику у лиц с рефрактерной артериальной гипертензией независимо от наличия или отсутствия сахарного диабета, ухудшая прогностические показатели по результатам ранее проведенных когортных исследований [16, 55, 59].

У больных с артериальной гипертензией и дисциркуляторной энцефалопатией гемодиализ приводил к снижению ДАД, повышению ПД, снижению АД<sub>ср</sub>, выраженной вазодилатации. Кинетика и динамика кровообращения в количественном отношении не изменялись. Изменения параметров гемодинамики соотносились с неблагоприятными исходами, выявленными ранними исследованиями [6, 16, 43, 55, 57, 59]. Следовательно, у пациентов с артериальной гипертензией и дисциркуляторной энцефалопатией гемодиализ ещё в большей мере ухудшал гемодинамические прогностические показатели, чем в 3-й и 4-й группах, так как снижалось и среднее АД, отдаваясь по величине от оптимума.

У больных с артериальной гипотонией, в отличие от остальных испытуемых, отмечено увеличение САД, что на фоне стабильного ДАД обусловило рост ПД и тенденцию к увеличению АД<sub>ср</sub>. Брадикардия сменялась на нормокардию. Гипокинетический тип кровообращения сменялся на нормокинетический, усиливалась динамика кровообращения, резко углублялась гипотония кровообращения. Неблагоприятные прогностические критерии согласовались с ранее проведенными исследованиями [16, 43, 55, 57].

В целом исследования показали, что у диализных пациентов с разным уровнем АД и возможностями его контроля имеются значительные вариации гемодинамического профиля и уровня АД перед процедурой диализа. Сеанс гемодиализа приводит к разнонаправленным изменениям гемодинамики.



## Особенности анемии и её коррекции при ХПН

Одним из важных симптомов хронической болезни почек (ХБП), определяющих качество жизни (физическую активность, когнитивную, сексуальную функции) и выживаемость пациентов ПГД, является анемия [60].

Анемия тесно коррелирует со степенью повреждения почек. Связь степени повреждения почек и уровня гемоглобина наиболее четко прослеживается при уровне снижения скорости клубочковой фильтрации  $СКФ \leq 70$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> у мужчин и  $\leq 50$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> у женщин. Основные причины возникновения анемии: нарушение выработки эритропоэтина, дефицит железа, прогрессирующий эндотоксикоз (присутствие уремических ингибиторов эритропоэза – паратгормона, циркулирующих цитокинов), дефицит цианкобаламина, развитие костномозгового фиброза за счёт гиперпаратиреоза, а также снижение времени полужизни эритроцитов на фоне циркулирующих уремических токсинов. [3]. При ХБП, начиная с умеренного снижения СКФ ( $< 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), нарушается физиологическое увеличение продукции эритропоэтина в ответ на снижение гемоглобина [9]. Встречаемость анемии при ХБП на протеинурической стадии отличается при разных нозологических формах. Частота развития анемии сопоставима при диабетической нефропатии (48,5 %) и мезангиокапиллярном гломерулонефрите (48,5 %), реже регистрируется при других морфологических формах гломерулонефрита (мембранозный – 36,4 %, диффузный фибробластический – 36,7 %, мезангио-пролиферативный – 28 %, фокально-сегментарный гломерулосклероз – 29,0 %) [8].

Применение эритропоэтина не для коррекции анемии, а с целью достижения цитопротективного эффекта при остром нарушении мозгового кровообращения (ОНМК) (РКИ, 522 пациента с ишемическим инсультом в бассейне СМА) показало рост летальности в лечебной группе на 16 % [20].

По данным австралийского регистра (1794 реципиента почечных трансплантатов), выживаемость у пациентов после трансплантации значительно ниже, если до операции существовала анемия. Однако летальность была выше в той группе, где проводилась коррекция гемоглобина до уровня 140 г/л. В группах с высоким уровнем гемоглобина, не связанным с применением эритропоэтина, относительный риск смерти уменьшался [30].

Анализ достижения целевого уровня гемоглобина при применении эритропоэтина [56] выявил возрастание относительного риска смерти на 44–62 % при повторном анализе с включением параметра использованной дозы препарата и нивелировал значимость достигнутого уровня гемоглобина. Выявлена прямая корреляция возрастания относительного риска смерти с высокой дозой применённого препарата и отсутствие значимых различий достигнутого уровня гемоглобина. Таким образом, в этом исследовании установлена связь невозможности достижения целевого уровня гемоглобина с высокими дозами примененного эритропоэтина, то есть сформулировано понятие резистентности к эритропоэстимулирующей терапии. Применение эритропоэтина, по данным австралийского регистра, приводит к увеличению риска смерти на 106 % при достигнутом низком (менее 95 г/л) и на 64 % при высоком (135 г/л) уровне гемоглобина в сравнении с референтным уровнем – 110 г/л [36].

Исследование, проведенное в Швейцарии с охватом 14 % пациентов национального почечного регистра, предоставило данные с некоторым диссонансом [46]. Пациенты с диабетической нефропатией легче достигали целевого уровня гемоглобина и на более низких дозах эритропоэтина, в сравнении с больными, первичной нозологией у которых являлся гломерулонефрит. Авторы увидели прямую корреляцию между индексом массы тела и уровнем гемоглобина, и обратную – с дозой эритропоэтина. Пациенты с гемоглобином >110 г/л имели значительно

лучшую выживаемость, по сравнению с теми, у кого он был ниже 110 г/л. Тенденция к повышению выживаемости наблюдалась также в группе с уровнем гемоглобина 120 г/л. Снижение показателей смертности зафиксировано у пациентов с гемоглобином > 110 г/л и дозой эритропоэтина <200 МЕ/кг/нед. При увеличении дозы эритропоэтина  $\geq 200$  МЕ/кг/нед. положительная связь нарушалась. Эти результаты согласуются с результатами исследования DOPPS II [41], показавшего снижение риска смерти на 5 % при росте концентрации гемоглобина на каждые 10 г/л. У пациентов с концентрацией гемоглобина менее 100 г/л относительный риск госпитализации увеличивается на 29 % в сравнении с достигшими уровня 110–120 г/л.

Темп прироста уровня гемоглобина является немаловажным фактором. Повышение этого показателя более чем на 10 г/л в неделю увеличивает относительный риск смерти на 24 %, темп снижения значимости не имеет. Увеличение дозы эритропоэтина на 1000 МЕ/нед. связано с ростом риска смерти на 12 % [39].

Кроме фактора превышения целевого уровня гемоглобина, неблагоприятной является и его вариабельность, сопоставимая с ним и превышающая его по степени влияния референтного значения на выживаемость пациентов. Снижение гемоглобина на каждые 10 г/л соответствовало увеличению относительного риска смерти на 19 %; его вариабельность в пределах 10 г/л – увеличению риска на 33 %, в пределах 15 г/л – на 55 % [64].

Под цикличностью уровня гемоглобина понимают его физиологические спонтанные колебания примерно в 15 г/л от некоей точки равновесия с длительностью цикла – 8 недель. Так, 90 % стабильных пациентов на ПГД демонстрируют хотя бы один цикл, а в среднем 3,3 цикла на пациента в год, со средней амплитудой гемоглобина – 25 г/л. Флуктуации гемоглобина предположительно связывают с

госпитализациями, изменениями нутритивного статуса, наличием воспаления, особенностями клинической практики, терапией железосодержащими препаратами [10]. Гилбертсон [25] изучил данные 115118 пациентов ПГД, у которых применялись препараты группы эритропоэтина. 90 % пациентов демонстрировали цикличность в колебаниях уровня гемоглобина. Однако чем дольше пациент находился в целевом диапазоне (110–125 г/л), тем ниже у него был риск смерти. Наличие флуктуаций гемоглобина и эритропоэтиновой резистентности связывают с появлением препаратов с длительным эффектом. В исследовании PATRONUS [15] была подтверждена эффективность препаратов: Дарбэпоэтин альфа (Аранесп) при введении одной дозы /нед. в фазе коррекции и одной дозы /2 нед. в поддерживающей фазе; Мирцера (селективный активатор ЭПО-Р) с введением одной дозы в месяц.

Многофакторность уремического эндотоксикоза, развёрнутого в терминальной стадии ХБП, взаимодействие и взаимное влияние отдельных синдромов требуют комплексного терапевтического подхода ведения таких пациентов. Так, Н. Hampl и соавт. [27] провели попытку комплексного патогенетического подхода в терапии 202 больных ПГД. Целями исследования являлись полная нормализация АД на фоне введения эритропоэтина- $\beta$ , нормализация АД комбинацией  $\beta$ -блокаторов, ингибиторов АПФ и блокаторов ангиотензиновых рецепторов, ликвидация отёков и контроль междиализной прибавки массы тела. Медиана длительности наблюдения составила 3,5 года. В течение периода наблюдения был достигнут полный контроль анемии (концентрация гемоглобина выросла со 114 до 146 г/л). Сочетание полной коррекции анемии и комплексной терапии привело к регрессу гипертрофии, а также способствовало увеличению фракции выброса левого желудочка, снижению выраженности симптомов сердечной недостаточности по шкале NYHA.

## **Методы исследования церебральной гемодинамики**

Для оценки церебральной гемодинамики наиболее часто используются следующие методики: магнитно-резонансная томография (МРТ), оценка церебрального кровотока (в частности объемного кровотока в средней мозговой артерии), контрастное исследование артерий мозга + МРТ, доплеровское исследование кровотока во внутренней сонной артерии, церебральная оксиметрия [50], позитронная эмиссионная томография [38], транскраниальная цветная сонография в режиме реального времени [58]; оценка метаболического кислородного соотношения [31], церебральной фракции экстракции кислорода, параметры гемореологии (вязкость) и активации гемостаза (комплекс тромбин-антитромбин III, фибриноген), показатели гематокрита, гемоглобина, газов артериальной крови [22].

Стоит отдельно упомянуть такую методику оценки ВМД, как офтальмодинамометрия центральной вены сетчатки [1]. В его основе лежит измерение давления в центральной вене сетчатки (ЦВС) путём фиксации состояния кровенаполнения в ЦВС при внешнем давлении на глазное яблоко офтальмодинамометром. Метод представляется достаточно высокоинформативным и неинвазивным, поскольку давление в ЦВС прямо коррелирует с внутримозговым давлением.

## **Результаты исследования и их обсуждение**

Оптимизация терапевтической тактики приводит к изменению внутримозгового давления (ВМД) и мозгового перфузионного давления (МПД). Так, в группе диализных пациентов с рефрактерной артериальной гипертензией отмечено нивелирование изменений МПД. В группе больных с рефрактерной артериальной гипертензией и дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭП), оптимизация заместительной терапии почечной недостаточности (ЗТПН) привела к приросту ВМД и мозгового

перфузионного давления (МПД). Незначительный рост ВМД нивелировался тенденцией прироста МПД. Динамика результатов внутримозговых параметров в группе рефрактерной гипертензии и ДЭП после оптимизации ЗТПН приблизила их к регистрируемым показателям в группе с рефрактерной гипертензией. Проведение гемодиализа (ГДФ) соотносилось с нарастанием кинетики кровообращения и минимальными изменениями ВМД и МПД в группах с рефрактерной гипертензией. Основным отличием гипотензивных пациентов от остальных больных являлось снижение ВМД ( $\Delta$  ВМД= -1,5) в процессе диализа, а проведение гемодиализа привело к росту данного показателя через 4 недели ( $\Delta$  ВМД= 0,5) при стабильном уровне МПД. Полученные данные соответствуют ранее высказанным и подтвержденным результатам [34, 50].

Изменения параметров мозговой гемодинамики при ГДФ имели групповую специфичность:

- у лиц с рефрактерной артериальной гипертензией гемодиализ и ГДФ не приводит к изменениям ВМД и МПД, то есть к значимым изменениям церебральной гемодинамики;

- у пациентов с рефрактерной артериальной гипертензией и сопутствующей ДЭП, находящихся на ПГД, отмечен рост ВМД на фоне достоверного снижения МПД, тогда как у пациентов, которым проводилась ГДФ, отмечена минимизация изменений обоих показателей, что приближает их по динамике к группе лиц с рефрактерной артериальной гипертензией, и согласуется с мнением исследователей о восстановлении регуляции при проведении конвективных методик [19, 24, 26];

- у лиц с артериальной гипотензией, находящихся на ПГД, отмечена несостоятельность механизмов мозговой сосудистой регуляции; ГДФ приводит к улучшению параметров церебральной гемодинамики и

минимизирует неврологические проявления. Вероятной причиной является стабилизирующее влияние на гемодинамику в условиях оптимизированной терапии [24, 26, 44, 48, 54]. Более ранними исследованиями подтверждена эффективность конвективных методик в снижении цереброваскулярной заболеваемости при проведении ЗТПН [19, 44, 54].

### **Оценка результатов изменения показателей системной гемодинамики в группах с оптимизированной терапией**

Достоверное снижение общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС) через 4 недели отмечено во всех группах пациентов, то есть наблюдается усиление исходной вазодилатации, что согласуется с более ранними исследованиями [53]. По некоторым данным, это связано с накоплением ацетатного иона, используемого в качестве стабилизатора в бикарбонатном буфере, и проявлением метаболических эффектов в ответ на процедуру высокопоточного гемодиализа и ГДФ [21]. Вазодилатирующий эффект является прогностически благоприятным фактором, подтверждённым другими исследователями [37].

У больных с рефрактерной гипертензией исходный тип кровообращения нормодинамический, в результате лечения гемодиализом отмечена тенденция к снижению ДАД и росту САД, что обусловило увеличение пульсового АД (ПД) и, по мнению большинства исследователей, эти изменения ухудшают как краткосрочный, так и долгосрочный прогноз [14]. В результате оптимизации терапии отмечена смена профиля гемодинамики на гиперкинетический тип кровообращения, а изменения САД, ДАД и ПД выражены в меньшей степени, что оценивается другими авторами как благоприятное явление [12, 23, 32, 35, 53, 63].

У больных с артериальной гипертензией и дисциркуляторной энцефалопатией стандартный гемодиализ не приводил к изменению

кинетики и динамики кровообращения в количественном отношении. По мнению большого числа исследователей [16, 43, 55, 57, 59], изменения САД, ДАД и ПД имели черты прогностически неблагоприятных факторов. Пациенты из группы с оптимизированной терапевтической тактикой, находящиеся на ГДФ, оставались гемодинамически стабильными, клинически отмечалось снижение симптомов дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭП), улучшение общего состояния. Это согласуется с ранее проведенными исследованиями [24, 26, 42, 44, 48].

У больных с артериальной гипотензией отмечено увеличение САД на фоне стабильности ДАД, что обусловило рост ПД, более выраженный и достоверный у пациентов подгруппы без оптимизации терапии. Брадикардия сменилась на нормокардию в обеих подгруппах 3-й группы, гипокинетический тип кровообращения стал нормокинетическим, усилилась динамика кровообращения, резко углубилась гипотензия кровообращения у пациентов, получающих лечение ПГ. Это согласуется с мнениями других исследователей [16, 43, 55, 57]. Тренд гемодинамических показателей в подгруппе с оптимизированной ЗТПН выявил стабилизирующие тенденции. Более значимое усиление кинетики кровообращения как до сеанса, так и в конце него наблюдалось при выявленном менее значимом приросте пульсового давления. Эти тенденции оцениваются как положительные и рядом других исследователей, сравнивших изменения гемодинамики при проведении высокопоточного гемодиализа и методик с высокообъемным замещением [19, 24, 26, 54], несмотря на существование мнений об отсутствии значимого влияния, приведенных по результатам обзорного исследования с позиций повторного анализа [51].

Пациенты всех подгрупп перед процедурой имели сходство по изменениям: осмоляльности, степени эндотоксикоза, гидратации, уровню коллоидно-осмотического давления. Достоверной динамики по балловой



шкале тяжести состояния APACHE III в группах не отмечено. Нами продемонстрировано, что применение оптимизированной ЗТПН у больных с ХПН улучшает их клиническое состояние, приводит к снижению содержания в плазме крови уремических токсинов, коррекции кислотно-основного, водно-электролитного равновесия. Эти мнения подтверждены и более ранними исследованиями [14, 23, 26, 42, 44, 48]. Во всех группах отмечена положительная динамика по уровню гемоглобина. Тем не менее, у пациентов, получающих оптимизированную ЗТПН, наблюдалось достоверное снижение потребности в применении эссенциальных аминокислот (Кетостерила) и пролонгированных эритропоэтинов (дарбопоэтин-альфа) через 4 недели лечения терапии. Улучшение показателей белкового метаболизма согласуется с результатами таковых исследований в условиях конвективных методик [44, 49, 54]. Так, включение в схему оптимизированной ЗТПН у пациентов с ХПН пролонгированных эритропоэтинов позволяет снизить их применение у больных, получающих ГДФ. Эти результаты согласуются с более ранними исследованиями в сравнимых подгруппах по коррекции анемии [13, 45]. Необходимо отметить, что пациенты подгрупп с рефрактерной артериальной гипертензией в случае проведения оптимизированной терапии перешли в группу, компенсированную по уровню АД, а терапия пересмотрена через 4 недели лечения – потребовалось снижение доз гипотензивных препаратов и/или перевод на моно- или двухкомпонентную схему лечения артериальной гипертензии. Это также подтверждается более ранними исследованиями пациентов с рефрактерной гипертензией в случае применения конвективных технологий [24, 26, 42] и индивидуализации комплексной терапии [27, 29].

Таким образом, стандартизированная (ГД, применение эритропоэтинов короткого действия) и оптимизированная (проведение ГДФ, применение пролонгированных эритропоэтинов) заместительная

терапия оказывает разное влияние на ВМД и ПМД. Оптимизированная ЗТПН приводит к улучшению состояния не только нервной и сердечно-сосудистой системы, но и общего состояния пациента. Среди серьезных осложнений, возникающих во время процедуры, преобладают кардиоваскулярные расстройства, поэтому при выборе оптимального режима ЗТПН необходимо опираться на исходное состояние пациентов с терминальной стадией ХПН, индивидуализировать терапию диализных и сопутствующих осложнений.

### **Выводы**

1. Для пациентов групп с исходной нормотензией и легко корригируемой гипертензией прогностические показатели изменения гемодинамики имеют благоприятный характер. В противовес этому группы с рефрактерной гипертензией, а также с гипотензией гемодиализ ухудшает гемодинамический прогноз.
2. Проведение оптимизированной ЗТПН путем коррекции внутримозгового и мозгового перфузионного давления у пациентов с ХПН позволяет улучшить регуляцию параметров сердечно-сосудистой и церебральной гемодинамики, снизить частоту проявления дисциркуляторной энцефалопатии.
3. Оптимизация ЗТПН способствует снижению уремической интоксикации, частоты и дозы применения эритропоэтинов (у 15–20 % пациентов) и кетоаналогов эссенциальных аминокислот до полной их отмены.
4. Пациенты с рефрактерной артериальной гипертензией должны предпочтительно получать ЗТПН в виде гемодиализа, что позволяет снизить дозы гипотензивных препаратов и/или перевести их на моно- или двухкомпонентную схему лечения гипертензии.

## Список литературы

1. Бикбов Б.Т., Томилина Н.А. Состояние заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в РФ в 1998–2009 гг. // Нефрология и диализ. – 2011. – Т. 3, № 3. – С 150–248.
2. Гуревич К.Я., Гуревич А.К. Анемия при болезнях почек // МДВ. – 2010. – С. 8–10.
3. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвёртый пересмотр) // Системные гипертензии. – М., 2010; 3: 5–26
4. Добронравов В.А., Боровская Е.А., Владимирова Ю.Ф., Смирнов А.В. Динамика артериального давления и его суточного профиля у пациентов на стандартном программном гемодиализе: данные двухсуточного мониторирования // Нефрология. – 2009; 13(2): 42–49.
5. Ермоленко В.М., Филатова Н.Н. О целевых значениях артериального давления у больных ХБП (Обзор литературы) // Нефрология и диализ. – 2010. – Т. 12, № 4. – С. 238–241.
6. Строчков А.Г., Терехов В.А., Гаврилин В.А., Поз Я.Л. Интрадиализная артериальная гипотензия и её профилактика при помощи мониторинга относительного объёма крови (обзор литературы) // Нефрология и диализ. – 2010. – Т. 12, № 4. – С. 250–254.
7. Шестакова М.В., Мартынов С.А. Анемия при диабетической нефропатии: современная диагностика и новые технологии лечения: Метод. реком. для врачей. – М., 2010.
8. Шестакова М.В., Мартынов С.А. Коррекция анемии при больных диабетической нефропатией: целевой уровень гемоглобина и сердечно-сосудистые осложнения // Клиническая нефрология. – 2010. Т. 5. – С. 29–32.
9. Шило В.Ю., Денисов А.Ю. Лечение нефрогенной анемии: вчера, сегодня, завтра // Клиническая нефрология. – 2011. – № 3. – С. 36–42.
10. Agarwal R. and Sinha A.D Cardiovascular Protection with Antihypertensive Drugs in Dialysis Patients: A Systematic Review and Meta-analysis // Hypertension. – 2009. May; 53(5): 860–866.
11. Amar J., Vernier I. & Rossignol E. et al. Nocturnal blood pressure and 24-hour pulse pressure are potent indicators of mortality in hemodialysis patients // Kidney Int. – 2000; 57: 2485–2491.
12. Bonforte G., Grillo P. et al. Improvement of anemia in HD patients treated by HDF with high-volume online prepared fluid Blood Purification, 2002; 20: 357–363.
13. Carfray A., Patel K., Whitaker P., Garrick P., Griffiths G.J., Warwick G.L. Albumin as an outcome measure in haemodialysis in patients: the effect of variation in assay method // Nephrology Dialysis Transplantation. – 2000. – Vol. 15. – P. 1819–1822.
14. Carrera F., Lak C.E., de Francisco A. et al. PATRONUS Investigator. Maintenance treatment of renal anemia in hemodialysis patients with methoxy polyethylene glycol-epoetin beta versus darbopoetin-alfa administered monthly: arandomized comparative trial // Nephrol. Dial. Transplant. – 2010; 25(12). – P. 4009–4017.
15. Chae C.U., Pfeiffer M.A. & Glynn R.J. et al. Increased pulse pressure and risk of heart failure in the elderly // JAMA. – 1999; 281: 634–639.
16. Chang T.I., Friedman G.D., Cheung A.K., Chertow G.M. Systolic blood pressure and mortality in prevalent haemodialysis patients in the HEMO study // J Hum. Hypertens. – 2011 Feb; 25(2):98–105.
17. Cheigh J.S. et al. Mechanism of refractory hypertension in hemodialysis patients. Cardiovascular disease in chronic renal disease // Nephrol. Dial. Transplant. – 1999; 14: 828–833.

18. *Delmez J.A., Yan G., Bailey J., Beck G.J., Beddhu S. et al.* Cerebrovascular disease in maintenance hemodialysis patients: results of the HEMO Study // *Am J Kidney Dis.* – 2006 Jan; 47(1):131–138.
19. *Ehrenreich H., Weisesehorn K., Prange H.* EPO Stroke Trial Grup Recombinant human erythropoietin in the treatment of acute ischemic stroke // *Stroke.* – 2009. – Vol. 40. – № 12. – P. 647–656.
20. *Fournier G., Potier J., Thebaud H.E. et al.* Substitution of acetic acid for hydrochloric acid in the bicarbonate buffered dialysate // *Artif. Organs.* – 1998. – Vol. 22. – P. 608–613.
21. *Fujisaki K., Kanai H., Hirakata H., Nakamura S. et al.* Midodrine hydrochloride and L-threo-3, 4-dihydroxy-phenylserine preserve cerebral blood flow in hemodialysis patients with orthostatic hypotension // *Ther. Apher. Dial.* – 2007 Feb.; 11 (1): P. 49–55.
22. *Gabutti L., Bianchi G., Soldini D., Marone C., Burnier M.* Haemodynamic consequences of changing bicarbonate and calcium concentrations in haemodialysis fluids // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2009. – 24 (3). – P. 973–981.
23. *Genovesi S., Bracchi O., Fabbrini P., Luisetto E., et al.* Differences in heart rate variability during haemodialysis and haemofiltration // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2007; 22 (8): 2256–2262.
24. *Gilbertson D.T., Ebben J P., Foley R.N.* Hemoglobin level variability: associations with mortality // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2008, 3(1). – P. 133–139.
25. *Grooteman M.P., van den Dorpel M.A., Bots M.L., Penne E.L. et al.* Effect of Online Hemodiafiltration on All-Cause Mortality and Cardiovascular Outcomes // *J Am Soc. Nephrol.* – 2012. – Apr.; 26(1):131–138.
26. *Himpl H., Hennig I., Rosenberger C. et al.* Effects of optimized heat failure therapy and anemia correction with epoetin beta in left ventricular mass in haemodialysis patients // *Am J. Nephrol.* – 2005 25(3) – P. 211–220.
27. *Hata R., Matsumoto M., Handa N., Terakawa H. et al.* Effects of hemodialysis on cerebral circulation evaluated by transcranial Doppler ultrasonography // *Stroke.* – 1994. – 25: P. 408–412.
28. *Heerspink H., Ninomiya T., Zoungas S., Zeeuw D.* Effect of lowering blood pressure on cardiovascular events and mortality in patients on dialysis: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials // *Lancet.* – 2009. – March.; 21; 373(9668): 1009–1015.
29. *Heinze G., Kainz A., Horl W.H.* Mortality in renal transplantat recipient given erythropoietins to increase hemoglobin concentration: cogortstudi // *B.M.J.* – 2009. – Vol. 339. – P. 1010–1013.
30. *Hirakata H., Yao H., Osato S., Ibayashi S., Onoyama K. et al.* CBF and oxygen metabolism in hemodialysis patients: effects of anemia correction with recombinant human EPO // *Am J. Physiol.* – 1992. 31: P. 737–743.
31. *Inrig J.K., Patel U.D., Toto R.D., Reddan D.N.* Decreased pulse pressure during hemodialysis is associated with improved 6-month outcomes // *Kidney Int.* – 2009. – November; 76(10): 1098–1107.
32. *Iseki K., Shoji T., Nakai S., Watanabe Y., Akiba T., Tsubakihara Y.* Higher survival rates of chronic hemodialysis patients on anti-hypertensive drugs // *Nephron. Clin. Pract.* – 2009; 113(3): P. 183–190.
33. *Ishida I., Hirakata H., Sugimori H., Omae T.* Hemodialysis causes severe orthostatic reduction in cerebral blood flow velocity in diabetic patients // *Am. J. Kidney Dis.* – 1999. – Dec.; 34(6):1096–1104.

34. *Ishimitsu T., Nakano N., Sudo Y., Akashiba A., Takahashi T. et al.* Predictive significance of blood pressure values for the incidence of cardiovascular events in chronic hemodialysis patients // *Hypertens. Res.* – 2008. – Sep.; 31(9):1703–1709.
35. *Kaviz A., Mayer B., Kramer R.* Association of ESA hypo responsiveness and hemoglobin variability with mortality in haemodialysis patients // *Nephrol. Dial. Transplantat.* – 2010. – May; 26.
36. *Kolb J., Kitzler T.M., Tauber T., Kotanko P., Morris N., Skrabal F.* Proto-dialytic cardiac function relates to intra-dialytic morbid events. *Nephrol // Dial. Transplant.* (2011) 26(5): 1645–1651.
37. *Kuwabara Y., Sasaki M., Hirakata H., Koga H., Nakagawa M. et al.* Cerebral blood flow and vasodilatory capacity in anemia secondary to chronic renal failure // *Kidney Int.* – 2002 Feb.; 61(2): 564–569.
38. *Lau J.H., Gangii A.S., Rabbat C.G.* Impact of haemoglobin and erythropoietin dose changes on mortality a secondary analysis of results from a randomized anaemia management trial // *Nephrol. Dial. Transplantat.* – 2010. – Jun.; 8.
39. Levin Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic kidney disease prior to dialysis // *A Semin. Dial.* – 2003. – Mar-Apr.; 16(2):101–105.
40. *Locatelli F., Pisoni R.L., Combe C. et al.* Anemia in haemodialysis patients in five European countries: Association with morbidity and mortality in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2004; V. 19: P. 121–132.
41. *Locatelli F., Altieri P., Andrulli S., Bolasco P. et al.* Hemofiltration and hemodiafiltration reduce intradialytic hypotension in ESRD // *J Am Soc. Nephrol.* – 2010. Oct.; 21(10):1798–1807.
42. *Locatelli F., Cavalli A. & Tucci B.* The growing problem of intradialytic hypertension // *Nature Reviews Nephrology.* – 2010; 6(January). – P. 41–48.
43. *Locatelli F., Manzoni C., Viganò S., Cavalli A., Di Filippo S.* Hemodiafiltration – state of the art // *Contrib. Nephrol.* – 2011; 168: 5–18.
44. *Maduell F., Del Pozo C., Garsia H. et al.* Change from convectiol haemodiafiltration to online HDF // *Nephrol. Dial. Transplant.* (1999) 14 (7): 1202–1207.
45. *Mathieu C.M., Teta D., Lötscher N., Golshayan D.* Optimal and continuous anaemia control in a cohort of dialysis patients in Switzerland // *BMC. Nephrol.* – 2008; V. 9: 161–167.
46. *Myers O.B., Adams C., Rohrscheib M.R., Servilla K.S., Miskulin D., Bedrick E.J., Zager P.G.* Age, race, diabetes, blood pressure, and mortality among hemodialysis patients // *J Am. Soc. Nephrol.* 21: 1970–1978, 2010.
47. *Nesrallah G.E., Lindsay R.M., Cuerden M.S., Garg A.X. et al.* Intensive Hemodialysis Associates with Improved Survival Compared with Conventional Hemodialysis // *JASN.* – 2012. – vol. 23; no. 4: 696–705.
48. *Panichi V., Rizza G.M., Paoletti S., Bigazzi R.* Chronic inflammation and mortality in haemodialysis: effect of different renal replacement therapies Results from the RISCAVID study // *Nephrol. Dial. Transplant.* (2008) 23 (7): 2337–2343
49. *Prohovnik I., Post J., Uribarri J., Lee H., Sandu O., Langhoff E.* Cerebrovascular effects of hemodialysis in chronic kidney disease // *J. Cereb. Blood. Flow. Metab.* – 2007. – Apr. 4; P. 1861–1869.
50. *Rabindranath K.S., Strippoli G.F., Daly C., Roderick P.J., Wallace S., MacLeod A.M.* Haemodiafiltration, hemofiltration and haemodialysis for end-stage kidney disease // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2006. Oct.; 18(4): CD006258.

51. *Rohrscheib M.R., Myers O.B., Servilla K.S., Zager P.G.*, Age-related Blood Pressure Patterns and Blood Pressure Variability among Hemodialysis Patients // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2008. September; 3(5): 1407–1414.
52. *Santoro A., Mancini .E, Zucchelli P.* The impact of haemofiltration on the systemic cardiovascular response // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2000. – 15. Suppl. 2. – P. 49–54.
53. *Santoro A., Mancini E., Bolzani R., Boggi R. et al.* The effect of on-line high-flux hemofiltration versus low-flux hemodialysis on mortality in chronic kidney failure: a small randomized controlled trial // *Am. J. Kidney Dis.* – 2008. Sep.; 52(3): 507–518.
54. *Stidley C.A., Hunt W.C., Tentori F., Schmidt D., Rohrscheib M., Zager P.G.* Changing relationship of blood pressure with mortality over time among hemodialysis patients // *J Am Soc.Nephrol.* – 2006, 17: 513–520.
55. *Szczzech I.A., Barnbart H.X., Inring J.K.* Secondary analysis of the CHOR trial epoetin-alfa dose and achieved hemoglobin outcomes // *Kidney Int.* – 2008. – Vol. 74. – №6. – P. 791–798.
56. *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: P. 97–102.
57. *Toyoda K., Kumai Y., Fiji K., Ibayashi S., Lida M.* Transcranial color-coded sonography for vertebrobasilar disorders in end-stage renal disease // *J. Neurol. Sci.* – 2005. – May 15; 232(1–2): 77–81.
58. *Tozawa M., Iseki K., Iseki C. and Takishita S.* Pulse pressure and risk of total mortality and cardiovascular events in patients on chronic hemodialysis // *Kidney International.* (2002) 61, 717–726.
59. *Valderrabano et al.* Quality of life in end-stage renal disease patients // *Am. Kidney Dis.* – 2001. – 38. – C. 443–464.
60. *Van Buren P.N., Kim C., Toto R., Inrig J.K.* Intradialytic hypertension and the association with interdialytic ambulatory blood pressure // *Clin. J Am Soc. Nephrol.* – 2011. Jul.; 6(7):1684–1691.
61. *Van Buren P.N., Toto R., Inrig J.K.* Interdialytic ambulatory blood pressure in patients with intradialytic hypertension // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* – 2012. Jan; 21(1):15–23.
62. *Wabel P., Moissl U., Chamney P., Jirka T., Wizemann V.* Towards improved cardiovascular management: the necessity of combining blood pressure and fluid overload // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2008; 9:2965–2971.
63. *Yang W., Istrani R.K., Brunelli S.M.* Hemoglobin variability and mortality in ESRD // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2007. – Vol. 18, № 12. – P. 3164–3170.
64. *Zager P.G., Nikolic J., Brown R.H., Campbell M.A. et al.* "U" curve association of blood pressure and mortality in hemodialysis patients // *Kidney Int.* – 1998. Aug.; 54(2): 561–569.