

На правах рукописи

ИСАЧКИНА
Алина Николаевна

**ОСОБЕННОСТИ РЕГУЛЯЦИИ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО
КРОВОТОКА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК,
НАХОДЯЩИХСЯ НА ПЕРИТОНЕАЛЬНОМ ДИАЛИЗЕ**

03.03.01 – физиология

14.01.29 – нефрология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург
2017

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институт физиологии им. И.П. Павлова Российской академии наук

Научные руководители	Лобов Геннадий Иванович, доктор медицинских наук, профессор Шутов Евгений Викторович, доктор медицинских наук, профессор
Официальные оппоненты	Евлахов Вадим Иванович, доктор медицинских наук, заведующий лабораторией системного и регионарного кровообращения Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Институт экспериментальной медицины» Ватазин Андрей Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела трансплантологии, нефрологии и хирургической гемокоррекции Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области Московский областной научно- исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского
Ведущая организация	Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова

Защита состоится « ___ » _____ 2017 г. в ___ часов на заседании Диссертационного совета по защите докторских и кандидатских диссертаций (Д 002.020.01) при Институте физиологии им. И.П.Павлова РАН (199034, г. Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Института физиологии им. И.П.Павлова РАН (г. Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6) и на сайте <http://www.infran.ru>.

Автореферат разослан « _____ » _____ 2017 г.

Ученый секретарь Диссертационного совета
доктор биологических наук

Н.Э. Ордян

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. В последние десятилетия во всем мире отмечается тенденция к неуклонному росту числа больных, страдающих хронической болезнью почек (ХБП) (Бикбов Б.Т., Томилина Н.А., 2015; Шутов А.М., 2014; Collins A.J., 2012). ХБП сопровождается низким качеством жизни, высокой смертностью, и в терминальной стадии приводит к необходимости применения дорогостоящих методов заместительной почечной терапии - диализа и трансплантации почки (Земченков А.Ю., Конакова И.Н., Шостка Г.Д., 2011; Смирнов А.В., Шилов Е.М., 2012, Garcia G.G., 2013). По данным регистра Российского Диализного Общества на 31.12.2013 обеспеченность заместительной почечной терапией (ЗПТ) составляла в среднем 245,7 пациентов на 1 000000 населения (Бикбов Б.Т., 2015). Проблемы увеличения продолжительности и улучшения качества жизни на диализе остаются приоритетными. Оптимальным решением в лечении данной категории больных представляется применение интегрированной концепции ЗПТ, включающей перитонеальный диализ (ПД), гемодиализ (ГД) и трансплантацию почки (ТП). Перитонеальный диализ в данном подходе является методом первого выбора (Шутов Е.В., 2000; Van Biesen W., 2000; Андрусев А.М., 2009).

Перитонеальному диализу отводится важная роль в проблеме обеспеченности диализом пациентов с ХБП, так как он является признанным методом адекватного замещения функции почек. Важнейшими преимуществами ПД являются непрерывная терапия и физиологически стабильное состояние пациентов. Однако нужно отметить, что, несмотря на многие потенциальные выгоды: свободный образ жизни, сохранение остаточной функции почек, экономию материальных ресурсов по сравнению с гемодиализом, «выживаемость» метода до сих пор остается ниже, чем у гемодиализа. Одной из причин, приводящей к прекращению лечения ПД, является нарушение транспортных свойств перитонеальной мембраны, поэтому вопросы длительного сохранения транспортных характеристик брюшины являются предметом постоянного изучения. До сих пор не было выполнено работ по изучению изменений в адекватности диализа и ультрафильтрации при изменении стандартного режима диализа. Стандартная схема проведения постоянного амбулаторного перитонеального диализа (ПАПД) имеет недостатки, заключающиеся в необходимости проведения процедуры замены диализирующего раствора каждые 4-5 часов днем, что ограничивает возможности в организации работы и учебы больных и обеспечения высокого качества жизни.

Несмотря на достижения диализной терапии, смертность данной категории пациентов от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) остается высокой (Бикбов Б.Т., Томилина Н.А., 2014; Gajjala P.R., 2015; Ohno Y., 2016). Высокая распространенность патологических изменений сердца и сосудов при лечении перитонеальным диализом обусловлена основным заболеванием и наличием специфических для терминальной почечной недостаточности (ТПН) факторов риска. Необходимость изучения данных вопросов продиктована отсутствием до сих пор единой концепции механизма развития поражений сердечно-сосудистой системы у больных, получающих лечение

перитонеальным диализом (Chung S.H.,2003). При ХБП 5 стадии в плазме крови накапливается большая группа веществ, объединяемых общим названием «уремические токсины», число которых приближается к ста (Ito S.,2014). Большинство уремических токсинов биологически активны и способны запускать патологические процессы практически в любом органе, но максимально негативный эффект они проявляют в отношении сердечно-сосудистой системы (Vanholder R.A.,2008, Weiner D.E., 2004). Наряду с уремическими токсинами, не менее важное значение в развитии ССЗ имеют оксидативный стресс, синдром хронического системного воспаления, хроническая перегрузка жидкостью и нейрогуморальные сдвиги, свойственные уремии (Шостка Г.Д., 2015; Izquierdo M.C., 2012).

Из всего вышесказанного следует, что важнейшая роль комплексного действия уремических токсинов усматривается в провоцировании ими эндотелиальной дисфункции, приводящей к ослаблению эндотелий-зависимой регуляции тонуса сосудов. Дефицит NO и других эндотелиальных вазодилататоров приводит к тоническим сокращениям сосудистых ГМК и к спазму сосудов, которые наиболее выражены в микроциркуляторном русле (МЦР). Спазм сосудов сопровождается снижением кровотока в тканях, гипоксией и негативными сдвигами метаболизма. Данных об изменениях тканевого кровотока, его модуляции и потреблении кислорода у пациентов с ХБП практически нет.

Таким образом, исследование параметров кровотока, механизмов его регуляции в сосудах МЦР у пациентов с ХБП и разработка новых схем лечения пациентов методом перитонеального диализа с целью их максимальной социальной адаптации являются актуальными проблемами современной медицины, что и послужило основанием для выполнения данного исследования.

Цель исследования: изучить параметры кровотока и особенности регуляции сосудов микроциркуляторного русла у пациентов с ХБП 5 стадии, получающих заместительную почечную терапию методом постоянного амбулаторного перитонеального диализа, разработать новый алгоритм проведения ПАПД с целью максимальной социальной адаптации пациентов.

Задачи исследования:

1. Оценить параметры кровотока в сосудах микроциркуляторного русла у пациентов с хронической болезнью почек 5д стадии, получающих лечение постоянным амбулаторным перитонеальным диализом.

2. Изучить механизмы регуляции кровотока в сосудах микроциркуляторного русла у пациентов с хронической болезнью почек и факторы, способствующие развитию нарушений функции гладкомышечных и эндотелиальных клеток микрососудов.

3. Определить уровень кислородной сатурации крови в сосудах микроциркуляторного русла кисти, экстракцию и потребление кислорода в тканях у пациентов с ХБП, получающих лечение постоянным амбулаторным перитонеальным диализом.

4. Разработать и внедрить в клиническую практику новый адаптированный режим постоянного амбулаторного перитонеального диализа.

5. Изучить влияние адаптированного режима постоянного амбулаторного перитонеального диализа на транспортные свойства брюшины и адекватность диализа, оценить кровоток и его регуляцию в сосудах микроциркуляторного русла у пациентов с хронической болезнью почек, получающих лечение перитонеальным диализом в адаптированном режиме.

Научная новизна работы

Впервые у пациентов с хронической болезнью почек, получающих лечение постоянным амбулаторным перитонеальным диализом, в том числе и в новом адаптированном режиме, зарегистрированы данные о величинах кровотока в сосудах микроциркуляторного русла, кислородной сатурации крови, экстракции и скорости потребления кислорода тканями.

Впервые проведен анализ механизмов регуляции кровотока в микрососудистой сети кожи у пациентов с хронической болезнью почек и рассчитаны величины миогенного, нейрогенного и эндотелий-зависимого компонентов сосудистого тонуса.

Впервые проведен анализ содержания кардиотонических стероидов в плазме крови пациентов с хронической болезнью почек, получающих лечение перитонеальным диализом, и показана роль маринобуфагенина в повышении миогенного тонуса сосудов микроциркуляторного русла.

Разработана новая схема проведения перитонеального диализа, позволяющая максимально социально адаптировать пациентов с хронической болезнью почек 5д стадии.

Доказано, что при лечении пациентов с хронической болезнью почек методом перитонеального диализа в адаптированном режиме транспортные свойства брюшины и состояние микроциркуляторного русла не ухудшаются, обеспечивается адекватность диализа.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Определены основные закономерности изменения параметров кровотока в МЦР и снабжения тканей кислородом у пациентов с хронической болезнью почек 5д стадии.

Установлены основные причины, приводящие к повышению миогенного и эндотелий-зависимого тонуса сосудов микроциркуляторного русла у пациентов с хронической болезнью почек 5д стадии.

Доказана важная роль кардиотонического стероида – маринобуфагенина в повышении миогенного тонуса микрососудов и диастолического артериального давления у пациентов с хронической болезнью почек 5 стадии.

Показано, что хроническая болезнь почек приводит к эндотелиальной дисфункции, проявляющейся в снижении способности эндотелиоцитов продуцировать NO.

Разработан новый адаптированный режим постоянного амбулаторного перитонеального диализа, доказаны его эффективность и преимущества по сравнению со стандартным режимом: адаптированный режим позволяет дольше сохранять транспортные функции брюшины и обеспечивает социальную адаптацию пациентов с хронической болезнью почек 5 стадии.

Результаты исследования, методика адаптированного режима постоянного амбулаторного перитонеального диализа используются в практической работе в учреждениях здравоохранения: в отделении диализа ГБУ Санкт-Петербургского научно-исследовательского института скорой помощи им.И.И.Джанелидзе, отделении амбулаторного диализа ФГБУ Санкт-Петербургского многопрофильного центра Минздрава России, в Медицинском центре «Эскулап» г. Калининграда.

Положения, выносимые на защиту

1. Хроническая болезнь почек в 5 стадии приводит к снижению микроциркуляторного кровотока в тканях, уменьшению кислородной сатурации крови, снижению экстракции и скорости потребления кислорода тканями.
2. Снижение перфузии тканей у пациентов с хронической болезнью почек 5 стадии происходит вследствие стойкого повышения всех компонентов сосудистого тонуса: миогенного, нейрогенного и эндотелий-зависимого.
3. Миогенный тонус микрососудов у пациентов с хронической болезнью почек возрастает в значительной степени за счет повышения концентрации маринобуфагенина в плазме крови. Маринобуфагенин приводит к активации сократительного аппарата гладкомышечных клеток сосудов микроциркуляторного русла за счет ингибирования насосной функции Na/K-АТФазы ГМК и активации ее сигнальной функции, реализуемой с участием Src-киназы.
4. Повышение эндотелий-зависимого тонуса сосудов микроциркуляторного русла происходит вследствие эндотелиальной дисфункции, развивающейся в определенной степени по причине повышения концентрации фосфатов в плазме крови и снижения в связи с этим продукции эндотелиоцитами NO.
5. Адаптированный режим постоянного амбулаторного перитонеального диализа, обеспечивая социальную адаптацию пациентов, позволяет дольше сохранять транспортные функции брюшины и удалять большую массу Na⁺ и воды из организма пациента, способствуя тем самым профилактике развития сердечно-сосудистых осложнений.

Личный вклад соискателя

Личное участие автора заключалось в планировании исследования, формулировании целей и задач, определении объема и методов исследования. Автор самостоятельно осуществлял подбор и анализ литературы по теме диссертационной работы, проводил исследования по всем разделам диссертации и статистическую обработку результатов, анализ и обобщение полученных данных. Лично автором проводилось обследование пациентов с исследованием микроциркуляторного кровотока методом

ЛДФ. Диссертант самостоятельно организовал и выполнил набор пациентов в основную группу и группу, получающую лечение в адаптированном режиме диализа. В публикациях, подготовленных в соавторстве, личный вклад соискателя составляет 75 %.

Апробация результатов диссертации

Результаты проведенных исследований представлены в виде докладов и обсуждены на: 1. Объединенной IX Северо-Западной нефрологической школе-семинаре «Актуальные вопросы нефрологии, диализа и трансплантации: доступно о сложном», 15-18 сентября 2010 г., Светлогорск, Россия; 2. Международном симпозиуме "Современные аспекты заместительной почечной терапии", 5-7 ноября 2011 г., Нетания, Израиль; 3. 50 th Congress European Renal Association - European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA), 18–21 May 2013, Istanbul, Turkey; 4. XV научно-практической конференции «Актуальные вопросы внутренних болезней (терапия полиморбидного больного)» ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава РФ, ФГБУ ВЦЭРМ им. А. М. Никифорова МЧС России, 24 апреля 2014 г., Санкт-Петербург, Россия; 5. Всероссийской конференции с международным участием, посвященной 90-летию со дня основания Института физиологии им. И.П. Павлова РАН, 8-10 декабря 2015 г., Санкт-Петербург–Колтуши, Россия; 6. 16th Congress of the International Society for Peritoneal Dialysis (ISPD 2016) , 27th February – 1st March 2016., Melbourne, Australia; 7. VI Объединенной Московской научно-практической конференции приуроченной к празднованию Всемирного дня почки-2016 при поддержке Международного общества нефрологов (ISN), 11 марта 2016 г., Москва, Россия; 8. Конференции «Биология и фундаментальная медицина в Санкт-Петербурге», 14-15 апреля 2016 г., Санкт-Петербург, Россия; 9. VII Ежегодной Архангельской областной научно-практической конференции «Избранные вопросы нефрологии», 28-29 апреля 2016 г., Архангельск, Россия.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 9 печатных работ: 5 статей – в научных рецензируемых журналах, входящих в список ВАК, 1 статья – в материалах международной научной конференции, 1 статья – в материалах междисциплинарной научной конференции, 2 тезисов докладов на научных конференциях.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, литературного обзора, описания методов исследования, трех глав собственных исследований, обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, перечня условных обозначений и приложений. Диссертация изложена на 176 страницах и иллюстрирована 21 рисунками и 21 таблицей. Список литературы содержит 307 источников, в том числе 65 отечественных и 242 иностранных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для решения задач, поставленных в исследовании, за период с 2007 по 2014 гг. нами было обследовано 90 пациентов с ХБП 5д стадии, получающих лечение ПАПД на базе отделения диализа №2 СЗГМУ им. И.И.Мечникова, нефрологического отделения №12 в ГKB им.С.П.Боткина. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

В исследование вошли пациенты старше 18 лет, получающие лечение ПАПД не менее 6 месяцев. Для всех пациентов ПД был единственным методом ЗПТ. Объем заливаемого раствора при каждом обмене составлял 2 литра.

Критериями исключения являлись: диализный перитонит давностью менее 3-х месяцев, перенесенный менее 6 месяцев назад инфаркт миокарда, гемодинамически значимые пороки сердца, онкологическое заболевания и наличие тяжелой сопутствующей патологии.

Всем пациентам выполнялось общеклиническое обследование, включавшее сбор жалоб, анамнеза, физикальные и лабораторные методы исследования. Помимо этого, в ходе беседы устанавливалась готовность и приверженность пациента следовать проводимому лечению с соблюдением предписанного режима. От этих фактов зависело включение пациента в соответствующую группу. Кроме того, исходно оценивали транспортные характеристики брюшины в перитонеальном эквilibрационном тесте (ПЭТ) (Twardowski Z, 1987).

В исследование были отобраны пациенты со средне-высокими и средне-низкими транспортными характеристиками брюшины, у которых соотношение концентрации креатинина в диализате к концентрации его в плазме (D/P креат) составляло от 0.50 до 0.81. В дальнейшем транспортные характеристики брюшины оценивали через 3 и 6 месяцев.

Пациенты, находящиеся на лечении ПАПД были разделены на две равные группы в зависимости от назначенного режима обменов (АРПД и СРПД). Первую группу составили 45 пациентов (22 женщины и 23 мужчин), получавших АРПД в режиме двух коротких обменов (через 3 час) и двух длинных (через 9 час). Средний возраст пациентов составил $44,6 \pm 13,5$ лет. Средняя продолжительность нахождения на ПАПД – $12,1 \pm 5,1$ месяца. Основными заболеваниями, приведшими к хронической болезни почек в этой группе больных, были хронический гломерулонефрит (53,3% - 24 чел.), диабетическая нефропатия (в 15,6% - 7 чел.), гипертоническая болезнь (17,8% - 8 чел.) и хронический пиелонефрит (13,3% - 6 чел.). За весь период наблюдения у больных первой группы возникло 4 эпизода диализного перитонита, что явилось причиной вывода этих пациентов из исследования. Закончили исследование 41 человек.

В лечении больных использовались диализные растворы с содержанием глюкозы 1,5% (64,5% обменов); с концентрацией глюкозы 2,3% (32,3% обменов) и с концентрацией глюкозы 4,25% (3,2% обменов).

Во вторую группу вошло 45 пациентов (24 женщины и 21 мужчина), получавших СРПД. Средний возраст пациентов составил $45,7 \pm 13,6$ лет. Продолжительность нахождения на ПАПД в среднем была $12,5 \pm 4,9$ месяца. Структура причин ХБП в данной группе: хронический гломерулонефрит (57,8% - 26 чел), гипертоническая болезнь (20% - 9 чел), диабетическая нефропатия (8,9% - 4 чел), хронический пиелонефрит (8,9% - 4 чел.) и нефропатия неясной этиологии (4,4% - 2 чел). За период наблюдения во второй группе было зарегистрировано 6 эпизодов диализного перитонита, закончили исследование 39 пациентов.

Во время лечения ПД, пациенты данной группы использовали диализирующие растворы с содержанием глюкозы 1,5% (65,4% обменов), 2,3% (30,8% обменов) и 4,25% (3,8% обменов).

По полу и возрасту группы существенно не различались. Не отмечалось также различий по индексу массы тела, величина которого колебалась около верхней границы нормальных значений.

Контрольная группа - 37 волонтеров (средний возраст $37,2 \pm 7,11$ лет), не имеющих патологии со стороны почек и сердечно-сосудистой системы.

Оценка адекватности перитонеального диализа проводилась по общему недельному Kt/V равному ренальному и перитонеальному клиренсу мочевины за неделю.

Минимальными уровнями адекватной дозы перитонеального диализа являются $Kt/V_{нед}=1,7$. Клиренс мочевины был нормализован по отношению к общему объему воды в теле пациента.

Биохимические показатели (креатинин, мочевины, общий кальций и фосфор) сыворотки крови и диализата определяли по общепринятым методикам на биохимическом анализаторе BTS-370 Plus CE (Biosystems, Испания). Электролиты сыворотки крови (калий, натрий) и диализата (натрий) измеряли ионоселективным методом на анализаторе критических состояний Cobas B121 (Рош).

Определение активности Na/K-АТФазы эритроцитов

АТФазную активность измеряли по концентрации образовавшегося неорганического фосфора (P_n). Количество P_n в образце определяли спектрофотометрически на сканирующем спектрофотометре Beckman DU.

Определение содержания кардиотонических стероидов в плазме

Для измерения концентрации кардиотонических стероидов из образцов плазмы делали экстракт с помощью C18 SepPak картриджей (Waters Inc., Cambridge, MA). Концентрацию МБГ определяли методом иммунофлюоресцентного анализа (Delfia) с применением мышинных антител к МБГ (анти-МБГ 3E9 и 4G4 mAb). Анализ на эндогенный оубаин был основан на подобном же принципе.

Кровоток в сосудах МЦР кожи оценивали с помощью многофункционального лазерного диагностического комплекса ЛАКК-М (ЛАЗМА, Россия). Анализатор микроциркуляции ЛАКК-М позволял одновременно измерять перфузию ткани кровью, сатурацию крови кислородом и тканевой гематокрит. Оценка перфузии осуществлялась методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ). Анализатор

автоматически рассчитывал средний уровень перфузии ткани (показатель микроциркуляции, ПМ), среднеквадратическое отклонение ПМ(σ) и коэффициент вариации (K_v), характеризующий напряжение процессов модуляции микрокровотока. По завершении исследования проводили математическую обработку данных с помощью программного обеспечения, прилагаемого к анализатору, что позволяло проводить анализ механизмов регуляции микрокровотока и оценивать миогенный, нейрогенный и эндотелий-зависимый тонус сосудов МЦР (Крупаткин А.И., Сидоров В. В., 2005; Kvandal P., Stefanovska A., Veber M. et al., 2003)

В спектрофотометрическом канале комплекса ЛАКК-М позволял получать информацию о среднем уровне кислородной сатурации крови (SO_2) в МЦР исследуемой ткани и тканевом гематокрите. Анализатор воспринимал одновременно информацию со всех звеньев МЦР, в связи с этим, кислородная сатурация крови, определяемая прибором, являлась величиной, усредненной по всему микрососудистому руслу (Крупаткин А.И., Сидоров В. В. 2013).

Расчеты экстракции кислорода (ЭК) и скорости потребления кислорода (СПК) в тканях проводили на основании данных спектрального вейвлет-анализа колебаний показателя микроциркуляции и кислородной сатурации крови (Крупаткин А.И., Сидоров В. В., 2013).

Статистическая обработка данных

Для математической обработки ЛДФ-грамм применяли прилагаемое к комплексу ЛАКК-М стандартное программное обеспечение версии 3.0.2.376, работающее в операционной системе Windows XP. Для анализа амплитудно-частотных характеристик использовали алгоритм вейвлет-преобразования, которое осуществлялось программой, поставляемой производителем (LAZMA) в комплекте с прибором.

Статистическая обработка данных выполнена на персональном компьютере с помощью электронных таблиц «Microsoft Excel» и пакета прикладных программ «Statistica for Windows», v.10. Все данные наблюдения (анамнестические, клинические, лабораторные и инструментальные) были обработаны методами параметрической и непараметрической статистики. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Параметры микрокровотока в коже у пациентов с ХБП 5д стадии

Исследование кровотока в сосудах МЦР у пациентов с ХБП 5д стадии, получающих лечение ПАПД, было проведено в двух участках кожи: в коже подушечки второго пальца руки, в которой в значительном количестве представлены артериоло-веноулярные анастомозы и функционируют все виды регуляции микрокровотока, и на предплечье, где артериоло-веноулярных анастомозов практически нет и слабо функционирует нервная регуляция микрососудов.

В табл. 1 представлены показатели, которые характеризуют кровоток в микрососудистом русле исследуемой области: перфузию ткани (ПМ), среднюю модуляцию кровотока во всех частотных диапазонах(σ) и коэффициент вариации (K_v).

Таблица 1

Параметры микрокровотока в коже подушечки второго пальца руки у пациентов с ХБП и в контрольной группе

Показатель	Пациенты с ХБП	Контроль
ПМ (пф. ед)	17,6±2,14**	21,6±2,50
σ (пф. ед)	2,3±0,19*	2,5 ±0,24
K_v (%)	13,1±1,28**	11,6±1,25

Примечание:

1. Результаты представлены в виде $M \pm SD$.
2. Достоверность различий: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$.

Сравнение показателей, характеризующих микрокровоток в участках кожи с артериоловеноулярными анастомозами в контрольной группе и в группе пациентов с ХБП, показывает достоверное снижение перфузии тканей (М) у пациентов с ХБП (в среднем на 18,5%). Средняя модуляция микрокровотока во всех частотных диапазонах (σ) у этих больных несколько снижена, однако коэффициент вариации (K_v) оказался достоверно выше по сравнению с контрольной группой, что свидетельствует о напряжении регуляторных механизмов микроциркуляторного кровотока.

В табл. 2 представлены усредненные данные серии обследований кровоснабжения кожи предплечья пациентов с ХБП и контрольной группы.

Таблица 2

Параметры микрокровотока в коже предплечья у пациентов с ХБП и в контрольной группе

Показатель	Пациенты с ХБП	Контроль
ПМ (пф. ед)	14,1±1,88**	17,2±1,93
σ (пф. ед)	1,8±0,18*	1,9 ±0,23
K_v (%)	12,8±1,27*	11,0±1,19

Примечание:

1. Результаты представлены в виде $M \pm SD$.
2. Достоверность различий: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$.

В этих зонах кожи тканевая перфузия была значительно слабее по сравнению с кожей подушечки пальца как в контрольной группе (в среднем на 19,6%), так и у пациентов с ХБП (в среднем на 20,4%). В то же время коэффициенты вариации микрокровотока в коже предплечья у пациентов ХБП и в контрольной группе слабо отличались от таковых в коже с артериоло-веноулярными анастомозами.

С целью выявления адаптационных резервов микроциркуляторно-тканевых систем и оценки состояния механизмов регуляции тканевого кровотока в условиях нагрузки у пациентов были проведены функциональные пробы (Крупаткин А.И., Сидоров В. В., 2013).

Результаты функциональных проб позволили оценить состояние и реактивность сосудов МЦР кожи пациентов с ХБП. У этих больных уменьшен резерв кровотока в тканях с артериоло-венулярными анастомозами на $17,7 \pm 2,86\%$ по сравнению с контролем. У них также на $33,6 \pm 5,37\%$ снижен резерв нейромедиаторной регуляции микрососудистого русла, на $27,0 \pm 4,42\%$ уменьшен показатель максимальной перфузии и на $44,7 \pm 6,71\%$ увеличено время достижения максимума перфузии.

Результаты исследования кислородной сатурации крови и содержания гемоглобина в коже пациентов с ХБП

Данные, полученные при исследовании микрокровотока с помощью анализатора ЛАКК-М, позволили рассчитать несколько показателей, характеризующих кислородное обеспечение тканей.

Усредненные показатели перфузии, кислородной сатурации крови и содержания гемоглобина в коже второго пальца руки (тканевой гематокрит) у пациентов с ХБП и в контрольной группе представлены в табл. 3.

Анализ представленных в таблице данных свидетельствует о том, что содержание гемоглобина в тканях кисти у пациентов с ХБП снижено в среднем на $16,1\%$, а кислородная сатурация крови ниже аналогичного показателя в контроле на $6,0\%$.

Таблица 3

Показатель перфузии, кислородная сатурация крови и содержание гемоглобина в коже второго пальца руки у пациентов с ХБП

Показатель	Пациенты с ХБП	Контроль
Показатель микроциркуляции (ПМ), пф.ед.	$17,5 \pm 2,19^{**}$	$21,4 \pm 2,49$
Кислородная сатурация крови (SO_2), %	$68,8 \pm 2,12^*$	$73,2 \pm 2,11$
Содержание гемоглобина (Vr), %	$16,1 \pm 1,48^{**}$	$19,2 \pm 2,03$

Примечание:

1. Результаты представлены в виде $M \pm SD$.
2. Достоверность различий: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$.

Расчеты экстракции кислорода (ЭК) и скорости потребления кислорода (СПК) в коже подушечки второго пальца руки были проведены на основании данных, полученных при исследовании перфузии (ПМ) и тканевой сатурации (SO_2). Экстракция кислорода в тканях кисти пациентов с ХБП 5д стадии снижена на

6,1±1,08% а скорость потребления кислорода тканями кисти у этих пациентов понижена на 17,3±2,64% по сравнению с контрольной группой.

Миогенная регуляция микрокровотока в коже у пациентов с ХБП

Для анализа регуляторных механизмов в МЦР кожи пациентов с ХБП мы использовали ЛДФ-граммы, записанные при исследовании микрокровотока в коже подушечки второго пальца руки, поскольку в этом участке кожи представлены все виды сосудов МЦР и функционируют все виды активной модуляции микрокровотока: нервная, миогенная и эндотелий-зависимая (Крупаткин А.И., Сидоров В. В., 2013). Программное обеспечение анализатора ЛАКК-М позволяло провести вейвлет-анализ амплитудно-частотного спектра колебаний микрокровотока и на основании полученных данных рассчитать величину миогенного тонуса микрососудов. В данном разделе нас интересовала амплитуда колебаний микрокровотока в диапазоне частот 0,07-0,15 Гц (диапазон флаксомоций миогенного происхождения).

На рис. 1. представлена типичная кривая, характеризующая амплитудно-частотный спектр колебаний кровотока в МЦР кожи подушечки второго пальца руки пациента с ХБП 5-д стадии, а в табл. 4. представлены статистически обработанные результаты, полученные при анализе АЧС ЛДФ-грамм 76 пациентов с ХБП и 23 человек из контрольной группы.

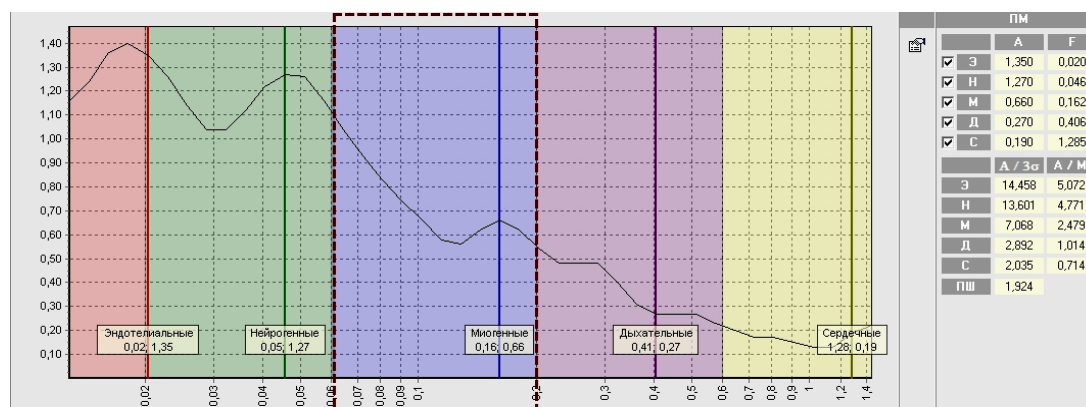


Рис. 1. Амплитудно-частотный спектр колебаний микрокровотока в коже подушечки второго пальца руки пациента с ХБП. Выделен диапазон колебаний микрокровотока миогенного происхождения.

Сравнение полученных данных показывает, что МТ сосудов МЦР у пациентов с ХБП был в среднем на 40,0% выше по сравнению с аналогичным показателем в контрольной группе.

КТС как факторы, способствующие повышению тонуса сосудистых гладких мышц у пациентов с ХБП

Известно, что МТ является интегральным производным функционирования нескольких мембранных и цитозольных механизмов в ГМК сосудов, важнейшим из которых является величина мембранного потенциала, в значительной степени

создаваемая работой электрогенных насосов. Основным из них является Na/K-АТФаза, активность которой может модулироваться различными факторами. В последние годы при исследовании состояния сосудистых ГМК у пациентов с ХБП значительное внимание уделяется кардиотоническим стероидам, как ингибиторам Na/K-АТФазы (Kennedy D.J, 2006, Hauck C.,2012).

Таблица 4

Параметры микрокровотока и амплитуда колебаний миогенного происхождения в коже подушечки второго пальца руки у пациентов с ХБП

Показатель	Пациенты с ХБП	Контроль
ПМ (пф. ед)	17,6±2,14**	21,6±2,50
σ (пф. ед)	2,2±0,19*	2,5 ±0,24
Kv(%)	12,5±1,28*	11,6±1,25
Amax (пф. ед.)	1,08±0,11**	1,22±0,16
(Amax/3σ)*100%	19,43±2,07**	16,18±1,68
(Amax/M)*100%	6,81 ±0,77	6,53±0,67
АД ср (мм рт.ст.)	94,2±5,27*	88,7±4,92
МТ (отн.ед)	11,82±1,19**	8,44±0,97

Примечания:

1. Результаты представлены в виде M±SD.
2. Достоверность различий: * - p<0,05, ** - p<0,01.

Нами было проведено исследование содержания КТС (ЭО и МБГ) в плазме крови у 66 пациентов с ХБП и 22 испытуемых из контрольной группы. Усредненные результаты анализа ЭО и МБГ в плазме крови пациентов с ХБП и испытуемых контрольной группы представлены в табл. 5.

Таблица 5.

Концентрация ЭО и МБГ в плазме крови пациентов с ХБП и в контрольной группе (нМ/л)

	Пациенты с ХБП	Контрольная группа
ЭО	0,311±0,032	0,292±0,034
МБГ	2,005±0,486*	0,347±0,057

Примечания:

1. Результаты представлены в виде M±SD.
2. Достоверность различий: * - p<0,001.

Мы проанализировали корреляционную зависимость величины ДАД от концентрации КТС в плазме крови у пациентов с ХБП. Было установлено, что между концентрацией ЭО и ДАД статистическая взаимосвязь отсутствовала. В то же время между концентрацией МБГ и ДАД была установлена положительная корреляционная связь с высоким коэффициентом корреляции (r = +0,648).

Поскольку КТС оказывают непосредственное влияние на ГМК кровеносных сосудов, приводя к их сокращению, мы проанализировали взаимосвязь между концентрацией КТС и величиной МТ у пациентов с ХБП. Анализ показал отсутствие взаимосвязи между концентрацией ЭО и МТ сосудов МЦР. В то же время между

концентрацией МБГ и МТ микрососудов была выявлена положительная корреляционная связь с коэффициентом корреляции +0,746

Также было проведено исследование активности Na/K-АТФазы эритроцитов пациентов с ХБП, на мембране которых имеется та же α -1 изоформа Na/K-АТФазы, что и на мембране ГМК сосудов. Активность Na/K-АТФазы эритроцитов у пациентов с ХБП составила $1,54 \pm 0,18$ мкмоль P_n /мл/час, а в контроле – $3,07 \pm 0,44$ мкмоль P_n /мл/час.

Мы проанализировали корреляционную связь между МТ сосудов, определяемым состоянием ГМК в их стенке, и активностью Na/K-АТФазы эритроцитов у пациентов с ХБП. Эта связь оказалась отрицательной, что вполне укладывается в представления об ингибирующем влиянии МБГ на Na/K-АТФазу ГМК кровеносных сосудов. Однако эта связь оказалась слабой с коэффициентом корреляции -0,213 и не позволяла объяснить влияние МБГ на тонус ГМК сосудов только ингибирующим эффектом на насосную функцию Na/K-АТФазы. Мы полагаем, что МБГ оказывает активирующее влияние на трансдукторную функцию Na/K-АТФазы, что приводит к выраженному сокращению ГМК и повышению тонуса микрососудов.

Нейрогенная регуляция микрокровотока в коже у пациентов с ХБП 5д стадии

Мы проводили оценку нейрогенных влияний на тонус ГМК сосудов МЦР у пациентов с ХБП посредством вейвлет-анализа АЧС ЛДФ-грамм. Анализировали амплитуды колебаний микрокровотока в диапазоне 0,02-0,052 Гц. Усредненные данные о параметрах микрокровотока в коже подушечки второго пальца руки у пациентов с ХБП и результаты вейвлет-анализа колебаний микрокровотока в диапазоне 0,02-0,052 Гц представлены в табл.6.

Таблица 6

Параметры микрокровотока и амплитуда колебаний нейрогенного происхождения в коже подушечки второго пальца руки у пациентов с ХБП

Показатель	Пациенты с ХБП	Контроль
ПМ (пф. ед)	$17,6 \pm 2,14^{**}$	$21,6 \pm 2,50$
σ (пф. ед)	$2,2 \pm 0,19^*$	$2,5 \pm 0,24$
Kv(%)	$12,5 \pm 1,28^*$	$11,6 \pm 1,25$
Amax (пф. ед.)	$1,23 \pm 0,17^{**}$	$1,72 \pm 0,20$
(Amax/3 σ)*100%	$26,47 \pm 2,52^*$	$23,11 \pm 2,44$
(Amax/M)*100%	$9,05 \pm 0,81^*$	$8,26 \pm 0,68$
АД ср (мм рт.ст.)	$94,2 \pm 5,27^*$	$88,7 \pm 4,92$
НТ (отн.ед)	$8,94 \pm 0,98^{**}$	$5,99 \pm 0,51$

Примечания:

1. Результаты представлены в виде $M \pm SD$.
2. Достоверность различий: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$.

Сопоставление полученных данных показывает, что НТ сосудов МЦР у пациентов с ХБП был в среднем на 37,5% выше по сравнению с аналогичным показателем в контрольной группе.

Эндотелий-зависимая регуляция микрокровотока в коже у пациентов с ХБП 5д стадии

Оценку эндотелий-зависимой регуляции тонуса ГМК сосудов МЦР у пациентов с ХБП также проводили посредством вейвлет-анализа АЧС ЛДФ-грамм. Анализировали амплитуды колебаний микрокровотока в диапазоне 0,0095-0,02 Гц. Усредненные данные о параметрах микрокровотока в коже подушечки второго пальца руки у пациентов с ХБП и результаты вейвлет-анализа колебаний микрокровотока в диапазоне 0,0095-0,02 Гц представлены в табл. 7.

Сопоставление полученных данных показывает, что ЭЗТ сосудов МЦР у пациентов с ХБП был в среднем на 30,1% выше по сравнению с аналогичным показателем в контрольной группе.

Таблица 7

Параметры микрокровотока и амплитуда эндотелий-зависимых колебаний в коже подушечки второго пальца руки у пациентов с ХБП

Показатель	Пациенты с ХБП	Контроль
ПМ (пф. ед)	17,6±2,14**	21,6±2,50
σ (пф. ед)	2,2±0,19*	2,5 ±0,24
Kv(%)	12,5±1,28*	11,6±1,25
Amax (пф. ед.)	0,94±0,11**	1,21±0,12
(Amax/3σ)*100%	12,98±1,84**	16,59±1,72
(Amax/M)*100%	5,11 ±0,50*	5,77±0,62
АД ср (мм рт.ст.)	94,2±5,27*	88,7±4,92
ЭЗТ (отн.ед)	11,13±1,27**	8,51±0,92

Примечания:

1. Результаты представлены в виде $M \pm SD$.
2. Достоверность различий: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$.

Таким образом, вейвлет-анализ АЧС ЛДФ-грамм показал, что у пациентов с ХБП повышены все компоненты сосудистого тонуса по сравнению с аналогичными показателями в контрольной группе (МТ – на 40,0%, НТ – на 47,5%, ЭЗТ – на 30,1%).

В основе увеличения МТ сосудов МЦР лежит множество факторов (в т.ч. уремические токсины). В группе обследованных нами пациентов с ХБП показано значительное увеличение содержания в плазме крови МБГ. Доказана зависимость ДАД и МТ от концентрации МБГ. Один из механизмов действия МБГ на ГМК микрососудов заключается в ингибировании Na/K-АТФазы (α -1 изоформа) на мембране ГМК. Подавление активности Na/K-АТФазы сопровождается деполяризацией мембраны ГМК, повышением в цитоплазме концентрации Ca^{2+} , сокращением ГМК и повышением тонуса сосудов МЦР.

Увеличение МТ указывает прежде всего на повышение тонуса прекапиллярных микрососудов, что негативно отражается на распределении кровотока в МЦР и ограничивает поток крови в сосудах нутритивного типа.

Соотношение МТ и НТ определяет величину важнейшего показателя, характеризующего организацию кровотока в микрососудистой сети исследуемой ткани - ПШ. Величина ПШ является индикатором нутритивного кровотока (Крупаткин А.И., Сидоров В. В., 2013). В нашем исследовании ПШ в МЦР кожи у пациентов с ХБП составил $1,32 \pm 0,14$, в то время как в контроле он был $1,40 \pm 0,17$. Снижение ПШ в МЦР кожи у пациентов с ХБП свидетельствует о повышении у них тонуса артериоло-веноулярных анастомозов, что ведет к увеличению потока крови в сосуды обменного типа – капилляры (Крупаткин А.И., Сидоров В. В., 2013). Подобная динамика ПШ, по нашему мнению, является адаптивной реакцией на ограничение притока крови в ткани.

Повышение ЭЗТ сосудов МЦР у пациентов с ХБП является отражением эндотелиальной дисфункции, прогрессирующей по мере развития ХБП. Величина ЭЗТ коррелирует с уровнем фосфатов в плазме крови пациентов с ХБП. Нами показано снижение способности эндотелиальных клеток продуцировать NO при действии АХ, что проявляется в меньшем увеличении перфузии на фоне ионофореза АХ по сравнению с испытуемыми контрольной группы. Помимо этого, у пациентов с ХБП обнаружено некоторое снижение чувствительности ГМК сосудов МЦР к NO, о чем свидетельствует меньший, по сравнению с контролем, прирост микрокровотока при ионофорезе донора NO – нитропруссид натрия.

Транспортные характеристики брюшины при разных режимах диализа

Изменение транспортных характеристик брюшины, приводящие к снижению объема ультрафильтрации, у пациентов, получающих лечение ПАПД, является неблагоприятным прогностическим фактором и ассоциируется со снижением выживаемости больных. Стандартный режим проведения ПАПД заключается в необходимости проведения перитонеальных обменов диализирующего раствора каждые 4-5 часов в течение дневного промежутка времени и 1 (с длительной экспозицией диализного раствора) обмена ночью (рис.2). Такой режим является типичным для многих пациентов на перитонеальном диализе.

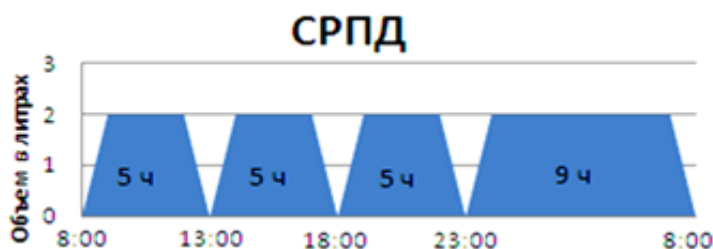


Рис. 2. Стандартный режим ПАПД. По оси абсцисс – время, по оси ординат – объем диализирующего раствора.

В соответствии с поставленной целью и задачами исследования, мы разработали адаптированный режим ПАПД (АРПД) и изучили его влияние на транспортные свойства брюшины и адекватность диализа. АРПД проводился в режиме двух обменов через короткий промежуток времени (через 3 час) и двух через длинный (через 9 час) (рис.3).

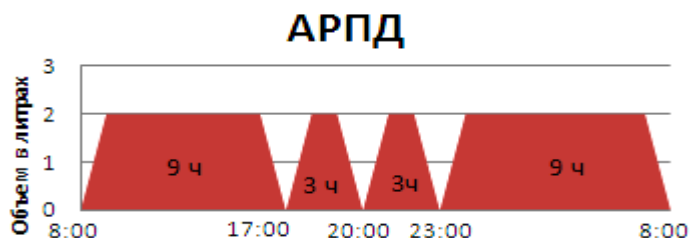


Рис. 3. Адаптированный режим ПАПД. По оси абсцисс – время, по оси ординат – объем диализирующего раствора.

На протяжении всего периода наблюдения посредством проведения каждые 3 месяца ПЭТ-теста были установлены изменения скорости перитонеального транспорта низкомолекулярных веществ и электролитов у пациентов. По результатам исследования лабораторные показатели в группе, получавшей АРПД, через 3 и 6 месяцев лечения достоверно не отличались от показателей, определенных непосредственно на момент включения пациентов в исследование. Через 6 месяцев после начала лечения имелась тенденция к снижению уровня натрия крови ($p > 0,05$) по сравнению с началом лечения. Удаление натрия крови на АРПД к концу исследования составило $151,9 \pm 53,0$ ммоль/24ч. Показатель D/P креат. в группе, получавшей АРПД, не изменился. Объем ультрафильтрации в группе АРПД составил исходно $1,41 \pm 0,28$ л и оставался без изменений через 3 и 6 месяцев лечения.

В группе на СРПД при анализе данных лабораторных исследований через 3 мес. и 6 мес. лечения отмечено, что у пациентов достоверно увеличился ($p < 0,05$) натрий крови на $0,9 \pm 0,13$ % и на $1,24 \pm 0,16$ % соответственно. Статистически значимо снизился уровень натрия в диализате на $1,0 \pm 0,15$ % через 3 месяца и на $1,66 \pm 0,19$ % через 6 месяцев лечения. К концу исследования удаление натрия крови у пациентов на СРПД составило $88,48 \pm 42,0$ ммоль/24ч, что почти в 2раза ниже, чем в 1 группе ($p < 0,05$).

Другие показатели лабораторных исследований через 3 и 6 месяцев лечения достоверно не отличались от показателей, определенных на момент включения пациентов в данную группу. Через 6 месяцев после начала лечения в данной группе было выявлено достоверное повышение показателя D/P креат. (в ПЭТ тесте, через 4 часа) с $0,74 \pm 0,04$ на момент начала исследования до $0,78 \pm 0,04$ ($p < 0,05$) в конце. Объем ультрафильтрации в группе СРПД составил исходно $1,37 \pm 0,50$ л, определенным при ПЭТ-тесте, и статистически достоверно снизился к 3 и 6 месяцам лечения ($1,14 \pm 0,42$ л и $1,21 \pm 0,44$ л, соответственно, $p < 0,05$).

Результаты исследования показали, что через 6 месяцев после начала лечения, группы статистически достоверно отличались по следующим показателям: уровню

натрия крови ($p < 0,05$), концентрации натрия в диализате и объему ультрафильтрации ($p < 0,05$). Среднее значение натрия крови в группе на АРПД составило $136,9 \pm 4,74$ ммоль/л, а в группе на СРПД было статистически достоверно выше: $139,0 \pm 4,92$ ммоль/л ($p < 0,05$). Ультрафильтрация за этот же период времени в группе на АРПД составила $1,4 \pm 0,17$ л/сут., в группе на СРПД - $1,2 \pm 0,14$ л/сут ($p < 0,05$).

Изучение адекватности перитонеального диализа по общему Kt/V показало, что исходно, на момент включения пациентов в исследование наблюдаются статистически значимые различия между группами пациентов: среднее значение в группе на АРПД составило $1,9 \pm 0,24$, а в группе на СРПД - $2,3 \pm 0,31$ ($p < 0,05$). После 3 и 6 месяцев лечения статистически значимых различий между группами пациентов уже не наблюдалось. Величина «дозы диализа» во всех группах соответствовала адекватному диализу.

Динамика артериального давления у пациентов с ХБП на протяжении лечения

Артериальная гипертензия отмечалась у 61% наблюдавшихся нами больных. 55 пациентов получали антигипертензивную терапию: 37 – ингибиторами АПФ, 5 – блокаторами рецепторов ангиотензина, 17 – бета-адреноблокаторами, 10 – блокаторами кальциевых каналов.

К 3 и 6 месяцам лечения у больных на АРПД систолическое АД статистически достоверно не изменилось, тогда, как на СРПД отмечался прогрессирующий рост САД: через 3 мес. САД достоверно увеличилось со $129,1 \pm 15,5$ до $131,9 \pm 14,6$ мм.рт.ст. и к 6 мес. увеличилось до $132,1 \pm 14,5$ мм.рт.ст. ($p_{\text{вилкоксона}} < 0,05$)

У больных, находящихся на лечении АРПД, диастолическое АД не изменилось за весь период лечения. В группе пациентов, находящихся на лечении СРПД, наблюдалось статистически значимое повышение ДАД через 3 мес. и 6 мес. ($p_{\text{вилкоксона}} < 0,05$) после формирования групп. ДАД с исходных с $77,2 \pm 9,7$ мм рт.ст. достоверно увеличилось до $79,1 \pm 9,5$ мм рт.ст. через 3 мес. лечения и до $78,6 \pm 8,8$ мм.рт.ст через 6 мес. лечения.

Микроциркуляторный кровоток в тканях пациентов с ХБП, получающих лечение ПД в разных режимах

У всех пациентов, получающих лечение ПД в разных режимах, проводили исследование кровотока в МЦР кожи второго пальца кисти.

Исходные показатели, характеризующие микроциркуляторный кровоток и кислородный гомеостаз тканей в двух группах пациентов, не имели статистически достоверных различий. В динамике на протяжении 3 и 6 месяцев произошли изменения таких показателей, как показатель микроциркуляции (ПМ) и кислородная сатурация крови. В группе на АРПД проявлялась тенденция к уменьшению ПМ и SO_2 , а в группе на СРПД было зарегистрировано достоверное снижение этих показателей через 6 мес. наблюдения.

В начале лечения показатели окклюзионной пробы в группах не имели достоверных различий. За 6 мес. наблюдения в группе АРПД достоверно увеличилось в динамике время полувосстановления, а в группе СРПД достоверно изменились в динамике $M_{исх}$, $M_{макс}$, резерв кровотока и время полувосстановления.

На основании амплитуд колебаний микрокровотока в коже подушечки второго пальца руки нами были рассчитаны НТ, МТ и ЭЗТ сосудов МЦР в начале исследования и через 3 и 6 месяцев, данные представлены в таблице 8.

У пациентов, получающих лечение АРПД, в динамике достоверно увеличилась амплитуда колебаний эндотелиального происхождения, соответственно возрос и ЭЗТ микрососудов. У пациентов, получающих лечение СРПД, были выявлены достоверные уменьшение ПМ, увеличение амплитуды колебаний микрокровотока миогенного происхождения и, соответственно, МТ, а также увеличение амплитуды колебаний эндотелиального происхождения и ЭЗТ.

Таблица 8

Амплитуда колебаний и величина тонуса сосудов МЦР миогенного, нейрогенного и эндотелиального происхождения в группах пациентов, получающих лечение АРПД и СРПД

Показатель	Пациенты на АРПД			Пациенты на СРПД		
	Исходно	Через 3 мес.	Через 6 мес.	Исходно	Через 3 мес.	Через 6 мес.
ПМ (пф. ед)	17,57±2,17	17,53±2,19	17,48±2,26	17,62±2,14	17,54±2,23	17,43±2,31*
σ (пф. ед)	2,31±0,19	2,30±0,27	2,28±0,34	2,34±0,26	2,31±0,33	2,24±0,37*
Kv(%)	13,1±1,28	13,1±1,32	13,0±1,35	13,3±1,31	13,1±1,27	12,8±1,37*
АД ср (мм рт.ст.)	94,2±5,27	94,4±5,43	94,8±5,55	94,6±5,71	94,7±5,06	95,0±5,48
A _м (пф. ед.)	1,08±0,11	1,06±0,14	1,02±0,13	1,10±0,13	1,06±0,16	1,00±0,15*
МТ (отн.ед)	11,82±1,19	11,86±1,19	11,89±1,19	11,85±1,19	11,95±1,19	12,04±1,19*
A _н (пф. ед.)	1,23±0,17	1,21±0,14	1,18±0,19	1,25±0,16	1,22±0,15	1,17±0,19
НТ (отн.ед)	8,94±0,93	8,99±0,96	9,02±0,88	8,97±1,02	9,02±0,93	9,06±0,95
A _э (пф. ед.)	0,94±0,11	0,92±0,09	0,89±0,12*	0,93±0,10	0,90±0,12	0,86±0,14*
ЭЗТ (отн.ед)	11,13±1,27	11,16±1,29	11,20±1,33*	11,15±1,32	11,19±1,30	11,26±1,28*

Примечания:

1. Результаты представлены в виде $M \pm SD$.
2. Достоверность различий: * - $p < 0,05$.

ВЫВОДЫ

1. Перфузия тканей у пациентов с хронической болезнью почек, получающих лечение перитонеальным диализом, снижена в среднем на 18,30±2,21%, а резерв кровотока - на 17,7±2,86% по сравнению с контролем.

2. У пациентов с хронической болезнью почек 5 стадии повышены все компоненты тонуса сосудов микроциркуляторного русла: миогенный тонус - на $40,0 \pm 4,16\%$, нейрогенный тонус - на $47,5 \pm 5,53\%$, эндотелийзависимый тонус - на $30,1 \pm 4,01\%$.

3. Одной из причин увеличения миогенного тонуса сосудов микроциркуляторного русла является повышение содержания в плазме крови эндогенного кардиотонического стероида - маринобуфагенина.

4. В основе повышения эндотелий-зависимого тонуса микрососудов лежит эндотелиальная дисфункция, одной из причин ее развития является возрастание в плазме крови концентрации фосфатов.

5. Показатели, характеризующие кислородное обеспечение тканей у пациентов с хронической болезнью почек 5 стадии снижены по сравнению с контролем: содержание гемоглобина - на $16,1 \pm 2,74\%$, кислородная сатурация крови - на $6,0 \pm 1,19\%$, экстракция кислорода - на $6,1 \pm 1,08\%$, скорость потребления кислорода тканями - на $17,3 \pm 2,64\%$.

6. Разработан и внедрен в клиническую практику адаптированный режим перитонеального диализа, заключающийся в увеличении дневного интервала между сменами диализного раствора до 9 часов.

7. Перитонеальный диализ в адаптированном режиме оказывает меньшее негативное действие на перитонеальную мембрану по сравнению со стандартным, что проявляется в сохранении ее транспортных свойств, стабилизации микроциркуляторного кровотока и артериального давления.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При выборе оптимального вида ПД рекомендуется учитывать транспортные характеристики «перитонеальной мембраны», предпочтения пациента.

2. Разработанный нами АРПД может быть рекомендован для лечения, так как он улучшает социальную адаптацию пациентов за счет наличия дневного длительного интервала между обменами, позволяет больному работать и учиться без перерыва, с другой стороны, позволяет уменьшить негативный эффект высокой концентрации глюкозы на брюшину.

3. Пациентам на ПАПД рекомендуется исследование кровотока в микроциркуляторном русле методом лазерной доплеровской флоуметрии. При проведении ЛДФ-метрии наряду с измерением базального микрокровотока и анализом механизмов его регуляции целесообразно проведение функциональных проб, позволяющих оценить адаптационные резервы микроциркуляторного русла. При раннем выявлении патологических изменений со стороны ГМК микрососудов и эндотелиальной дисфункции своевременное проведение патогенетической терапии позволит замедлить развитие осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы и продлить жизнь пациентов.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Kolmakova, E.V. Endogenous cardiostimulatory steroids in chronic renal failure / E.V. Kolmakova, S.T. Haller, D.J Kennedy, A.N.Isachkina, G.V.Budny, E.V.Frolova, G Piecha, E.R.Nikitina, D.Malhotra, O.V.Fedorova, J.I.Shapiro, A.Y.Bagrov // Nephrology Dialysis Transplantation - 2011. - Vol. 26. - № 9. - P. 2912-2919. **ВАК**
2. Колмакова, Е.В. Кардиотонические стероиды у больных хронической болезнью почек /Е.В.Колмакова, Л.И.Аниконова, А.Н.Исачкина // IX Международная научно-практическая конференция « Achievement of high school-2013» (София, 17-23 ноября 2013 г.): Материалы конференции. - « Бял ГРАД-БГ» 2013. - С.51-52.
3. Исачкина, А.Н. Оптимизация режима проведения ПАПД / А.Н.Исачкина, Колмакова Е.В., Кулаева Н.Н. // Актуальные вопросы внутренних болезней (терапия полиморбидного больного): XV научно-практическая конференция ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава РФ, ФГБУ ВЦЭРМ им. А. М. Никифорова МЧС России (С-Петербург, 24 апреля 2014 г.): Сборник трудов пятнадцатой научно-практической конференции. – СПб., 2014. – С.72-73.
4. Исачкина, А. Н. Особенности регуляции сосудов микроциркуляторного русла у пациентов с хронической почечной недостаточностью / А. Н. Исачкина, А. С. Гурков, Г. И. Лобов // Современные проблемы физиологии высшей нервной деятельности, сенсорных и висцеральных систем: Всероссийская конференция с международным участием, посвященная 90-летию со дня основания Института физиологии им. И.П. Павлова РАН (С.-Петербург-Колтуши, 8 дек. – 10 дек. 2015 г.): Материалы конференции. – СПб., 2015. – С. 99-100.
5. Исачкина, А.Н. Роль кардиотонических стероидов в регуляции артериального давления у пациентов с хронической болезнью почек [Электронный ресурс] / А.Н. Исачкина, Г.И. Лобов, Е.В. Шутов, А.С. Гурков // Современные проблемы науки и образования. - 2015. - № 5.- URL: www.science-education.ru/128-22409. **ВАК**
6. Исачкина, А. Н. Адаптированный режим перитонеального диализа / А. Н. Исачкина, Е. В. Шутов, Г. И. Лобов // Биология и фундаментальная медицина в Санкт-Петербурге: совещание Объединенного научного совета СПбНЦ РАН ([С.-Петербург], 14-15 апр. 2016 г.): Материалы совещания. – СПб., 2016. – С. 130-133.
7. Исачкина, А. Микроциркуляторный кровоток у пациентов с хронической болезнью почек на перитонеальном диализе / А.Исачкина, Г.Лобов, Е.Шутов // Врач. - 2016. - №5. - С. 33-35. **ВАК**
8. Лобов, Г. И. Особенности регуляции сосудов микроциркуляторного русла у пациентов с хронической болезнью почек, получающих лечение перитонеальным диализом / Г. И. Лобов, А. Н. Исачкина, А. С. Гурков // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2016. – Т. 15, № 1 (57). – С. 65-72. **ВАК**

9. Шутов, Е.В. Новый адаптированный режим перитонеального диализа /Е.В.Шутов, А.Н.Исачкина, В.В. Зайцев, Г.И. Лобов, Е.А. Горелова // Нефрология и диализ.- 2016. - Т. 18, № 2. - С.178-185. ВАК

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АРПД	перитонеальный диализ в адаптированном режиме
АЧС	амплитудно-частотный спектр колебаний кровотока в сосудах микроциркуляторного русла
ЗПТ	заместительная почечная терапия
ЛДФ	лазерная доплеровская флоуметрия
М	средняя величина показателя микроциркуляции
МТ	миогенный тонус сосудов микроциркуляторного русла
МЦР	микроциркуляторное русло
НТ	нейрогенный тонус сосудов микроциркуляторного русла
ПД	перитонеальный диализ
ПАПД	постоянный амбулаторный перитонеальный диализ
ПМ	показатель микроциркуляции
ПЭТ	перитонеальный эквilibрационный тест
ПШ	показатель шунтирования
СПК	скорость потребления кислорода
СРПД	перитонеальный диализ в стандартном режиме
ССЗ	сердечно-сосудистые заболевания
ТПН	терминальная почечная недостаточность
ХБП	хроническая болезнь почек
ЭЗКТ	эндотелийзависимый компонент тонуса сосудов микроциркуляторного русла
ЭК	экстракция кислорода
K_v	коэффициент вариации
КТ/V	показатель адекватности диализа
SO ₂	сатурация крови кислородом
ΔПМ	амплитуда изменения показателя микроциркуляции
σ	среднеквадратическое отклонение показателя микроциркуляции