

# Значение коморбидного статуса при коррекции ацидоза у пациентов на гемодиализе

К.А. Вишнеvский<sup>1</sup>, О.В. Волкова<sup>1</sup>, Р.П. Герасимчук<sup>2,3</sup>, В.Н. Сучков<sup>4</sup>, А.Ю. Земченков<sup>2,3,5</sup>

<sup>1</sup> СПб ГБУЗ "Городская больница № 15", отделение диализа, 198205, ул. Авангардная, д. 4, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> СПб ГБУЗ "Городская Мариинская больница" – Городской нефрологический центр, 191104, Литейный пр., 56, Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup> Северо-Западный ГМУ им. И.И. Мечникова, кафедра внутренних болезней и нефрологии, 191015, ул. Кирочная, 41, Санкт-Петербург, Россия

<sup>4</sup> Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина, отделение диализа, 195067, Пискаревский пр., 49, Санкт-Петербург, Россия

<sup>5</sup> Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова, кафедра нефрологии и диализа, 197022, ул. Льва Толстого, 6-8, Санкт-Петербург, Россия

## The role of comorbidity in the correction of acidosis in hemodialysis patients

K.A. Vishnevsky<sup>1</sup>, O.V. Volkova<sup>1</sup>, R.P. Gerasimchuk<sup>2,3</sup>, V.N. Suchkov<sup>4</sup>, A.Yu. Zemchenkov<sup>2,3,5</sup>

<sup>1</sup> Dialysis department, City hospital 15, 4, Avangardnaya str., 198205, St.-Petersburg, Russia

<sup>2</sup> City Mariinsky hospital – City nephrology center, 56, Liteiny pr., 191104, St.-Petersburg, Russia

<sup>3</sup> Department of Internal Diseases and Nephrology, North-Western State medical university named after I.I. Mechnikov, 41, Kirochnaya str., 191015, St.-Petersburg, Russia

<sup>4</sup> Dialysis department, Clinical Infectious Diseases Hospital named after S.P. Botkin, 49, Piskarevsky pr., 195067, St.-Petersburg, Russia

<sup>5</sup> Department of Nephrology and Dialysis, Pavlov First Saint Petersburg State medical university, 6/8, Lev Tolstoy str., 197022, St.-Petersburg, Russia

**Ключевые слова:** кислотно-основное равновесие, гемодиализ, коморбидность, выживаемость, гиперфосфатемия

### Реферат

**Цель:** определение влияние индивидуальной коррекции метаболического ацидоза на прогноз терапии пациентов гемодиализа (ГД).

**Материалы и методы:** в исследование включались стабильные пациенты ГД с длительностью заместительной почечной терапии (ЗПТ) не менее 3 месяцев. Лабораторные исследования выполнялись до второго на неделе сеанса ГД, в начале, через 3 месяца и через год после начала исследования. Корректировка значений бикарбоната (Ві) диализного раствора выполнялась постепенно, не более чем на 1 ммоль/л в месяц. Целевым уровнем Ві крови через 3 месяца коррекции являлся 22-25 ммоль/л. Когортный анализ выживаемости и относительного риска смерти был выполнен через 3 года от начала исследования.

**Результаты:** в исследование были выключены 146 пациентов ГД, средний возраст  $60 \pm 11$  лет, продолжительность ЗПТ  $63 \pm 53$  месяца. Значение Ві диализного раствора от исходного  $31 \pm 1$  к месяцу 3 было увеличено до  $33 \pm 1$  ммоль/л и до  $34 \pm 1$  через год ( $p < 0,001$ ); Ві крови увеличился от исходных значений к месяцу 3 и через год:  $20,5 \pm 1,8 \rightarrow 21,5 \pm 1,9 \rightarrow 22,8 \pm 2,4$  ммоль/л,  $p < 0,001$ . Пациенты с неосложненным коморбидным фоном (Индекс коморбидности Чарлсон, ИКЧ < 6 баллов) характеризовались более высоким уровнем Ві крови после коррекции, чем больные с большим числом осложнений (ИКЧ  $\geq 6$  баллов):  $22,6 \pm 1,8$  в.  $21,7 \pm 1,9$  ммоль/л,  $p = 0,021$ . На фоне коррекции ацидоза

Адрес для переписки: Вишнеvский Константин Александрович  
e-mail: hd15gb@mail.ru

Corresponding author: Konstantin A. Vishnevsky  
e-mail: hd15gb@mail.ru

наблюдалось достоверное снижение выраженности гиперфосфатемии:  $1,98 \pm 0,46 \rightarrow 1,73 \pm 0,56 \rightarrow 1,72 \pm 0,5$  ммоль/л от исходных значений к месяцу 3 и по истечению года, соответственно ( $p < 0,001$ ); увеличение альбумина сыворотки через год от начала исследования (с  $37,7 \pm 2,1$  до  $40,3 \pm 3,1$  г/л,  $p < 0,001$ ). При анализе выживаемости в скорректированной на основные факторы риска регрессионной модели, когорты пациентов с низким уровнем  $B_i$  крови после коррекции ( $\leq 20$  ммоль/л) имела относительный риск смерти (ОР) в 6,98 раз больше (95%ДИ ОР  $2,22 \div 21,9$ ), чем когорты нормального уровня  $B_i$  ( $\geq 22,0$  ммоль/л),  $p = 0,001$ .

**Выводы:** индивидуальный подбор уровня бикарбоната диализного раствора у пациентов ГД способствует снижению тяжести ацидоза, выраженности гиперфосфатемии и тенденцией к увеличению альбумина сыворотки. В долгосрочной перспективе коррекция ацидоза приводит к снижению летальности. Пациенты с осложненным коморбидным фоном в меньшей степени отвечают на коррекцию ацидоза, что требует дальнейшего изучения проблемы коррекции кислотно-основных нарушений в данной группе.

### Abstract

**Aim:** to evaluate the efficacy and safety of individual correction of metabolic acidosis in hemodialysis (HD) patients.

**Method:** the study included HD patients with the duration of renal replacement therapy (RRT) of at least 3 months. Laboratory tests were performed before the second HD session of the week, at baseline, 3 months and 1 year after the study start. We adjusted the dialysate bicarbonate ( $B_i$ ) gradually, no more than 1 mmol/l per month. The target blood  $B_i$  level after 3 months of correction was 22-25 mmol/l. A cohort survival and relative risk of death analysis performed 3 years after the start of the study.

**Results:** 146 HD patients with average age  $60 \pm 11$  years and average RRT duration  $63 \pm 53$  months were included to the study. The dialysate  $B_i$  increased from the baseline  $31 \pm 1$  to  $33 \pm 1$  at month 3 and to  $34 \pm 1$  mmol/l at one year ( $p < 0,001$ ) of HD; blood  $B_i$  level increased from the baseline to month 3 and after 1 year:  $20,5 \pm 1,8 \rightarrow 21,5 \pm 1,9 \rightarrow 22,8 \pm 2,4$  mmol/l,  $p < 0,001$ . Patients with low comorbidity (Charlson comorbidity index,  $CCI < 6$  points) were characterized by a higher level of blood  $B_i$  after correction in comparison with patients with a large number of complications ( $CCI \geq 6$  points):  $22,6 \pm 1,8$  v.  $21,7 \pm 1,9$  mmol/l,  $p = 0,021$ . Against the background of the acidosis correction there was a significant decrease in the hyperphosphatemia severity:  $1,98 \pm 0,46 \rightarrow 1,73 \pm 0,56 \rightarrow 1,72 \pm 0,5$  mmol/l from baseline values to month 3 and after 1 year, respectively ( $p < 0,001$ ), serum albumin increased one year after the beginning of the study (from  $37,7 \pm 2,1$  to  $40,3 \pm 3,1$  g/l,  $p < 0,001$ ). Patients with low blood  $B_i$  levels after correction ( $\leq 20$  mmol/l) had increased risk of all-cause mortality (HR 6.98; 95%CI  $2,22 \div 21,9$ ) compared with those with normal level of  $B_i$  ( $\geq 22,0$  mmol/l),  $p = 0,001$ .

**Conclusion:** individualization of the dialysate bicarbonate level in HD patients contributes to a reduction in the acidosis severity and decrease in the serum phosphate level as well as increase in serum albumin. In the long term, correction of acidosis leads to a mortality reduction. Patients with a complicated comorbidity are characterized by a worse response to the acidosis correction and this requires further search for effective methods of individual acid-base disorders correction of in this group.

**Key words:** acid-base balance, hemodialysis, comorbidity, survival, hyperphosphatemia

### Введение

Описание явлений метаболического ацидоза, сопровождающего прогрессирование хронической болезни почек (ХБП), встречается в доступной литературе значительно раньше, чем описание многих других осложнений почечной недостаточности [1]. Уже на заре развития диализной терапии, появились сообщения о возможности коррекции данного состояния за счет диффузии бикарбоната из диализного раствора в кровь [2, 3]. Данная концепция коррекции нарушений кислотно-основного равновесия у пациентов, получающих заместительную почечную терапию (ЗПТ), значимо не изменилась со временем, несмотря на значимый прогресс в технических аспектах проведения процедуры. Однако, как ни удивительно, вопрос о необходимости кор-

рекции ацидоза у пациентов, получающих программный гемодиализ (ГД), до сих пор считается неоднозначно разрешенным, а в российской научной литературе эта проблема освещена крайне скудно [4, 5]. Тем не менее, необходимость более пристального внимания к данному аспекту диализной терапии трудно переоценить. Более того, очевидно, что коррекция ацидоза является одним из параметров эффективности ЗПТ [6].

Следует учитывать, что процесс поддержания кислотно-основного баланса у пациентов на ГД трудно назвать физиологичным. При стандартном режиме трижды в неделю, ГД неизбежно ведет к формированию цикла быстрой коррекции ацидоза, который практически неизбежно вызывает кратковременную алкалему различной степени выраженности, с последующим накоплением кислот

в течение 44-68 часов. Пациенты на перитонеальном диализе находятся в более выгодных условиях: у них пополнение буфера практически непрерывное [7]. Последствия неполной коррекции ацидоза касаются многих метаболических процессов, таких как белковый обмен, метаболизм мышц и костной ткани [8, 9]. В ряде ранних работ было показано, что коррекция ацидоза у больных с ХБП способствует снижению инсулин-резистентности и выраженности катаболических процессов [10, 11, 12]. Также, еще в конце прошлого века, было продемонстрировано увеличение чувствительности клеток паращитовидных желез к кальцину, нормализацию обмена костной ткани как в случае исходно высокого, так и низкого обмена [13, 14]. Было показано, что коррекция метаболического ацидоза приводит к снижению выраженности вторичного гиперпаратиреоза [15] и повышению уровня 1,25-дигидроксиэстрогена [16]. Кроме того, относительно более высокие уровни бикарбоната сыворотки были связаны с лучшей выживаемостью у пациентов на диализе [17, 18].

Несмотря на риски, связанные с недостаточной коррекцией метаболического ацидоза и очевидные преимущества этой коррекции, по данным крупных исследований почти у половины пациентов ГД уровень коррекции метаболического ацидоза можно оценить как субоптимальный [18].

Нельзя недооценивать последствия чрезмерно быстрой коррекции ацидоза за ограниченное время диализной сессии, то есть непосредственное отрицательное влияние высокого уровня бикарбоната диализного раствора. Об этом свидетельствуют данные отчета DOPPS по 17031 пациенту из 11 стран (2013), согласно которому высокие уровни бикарбоната диализного раствора были связаны с повышенным риском смерти от всех причин [19]. Этому факту имеется ряд объяснений, ни одно из которых не было подтверждено в крупных исследованиях. Во-первых, чрезмерное и быстрое подщелачивание может вызывать гипокалиемию, снижение уровня ионизированного кальция, пролонгацию интервала QT, что потенцирует возникновение аритмий и увеличивает риск внезапной сердечной смерти во время или в течение ближайших часов после процедуры [20, 21, 22]. Однако, согласно отчету DOPPS, основное влияние приходилось на увеличение риска смерти, связанной с инфекциями, что несовместимо с данной гипотезой.

Во-вторых, диализ с высоким содержанием бикарбоната диализного раствора может иметь сосудорасширяющий эффект [23], что положительно в случае гипертензии, однако увеличивает риск интрадиализной гипотонии [24]. Хорошо показано, что эпизоды гипотонии во время гемодиализа способствуют ишемии сердца и мозга, предрасполагают к прогрессированию сердечной недостаточности, возникновению аритмий, снижению когнитивных функций, увеличивают риск внезапной смерти

[25, 26]. Однако в работе Assa S et al. (2012) систолическая дисфункция левого желудочка, вызванная гемодиализом, не была связана с изменением pH или бикарбоната в исследовании 105 пациентов, получавших диализ [27].

В-третьих, быстрая коррекция ацидоза во время процедуры может усугублять интрадиализную гипоксемию и, таким образом, провоцировать ишемические повреждения [28]. Однако эта теория не подтверждена данными работ, проводившихся среди пациентов с ХОБЛ, безусловно имевших склонность к гипоксемии [29, 30]. Наконец, регулярные сдвиги КОС в направлении алкалоза могут способствовать сосудистой кальцификации, однако этот тезис никогда не был подтвержден в исследованиях на людях [31, 32]. Тем не менее, ассоциация с повышением смертности в исследовании DOPPS была выше среди пациентов, длительно получавших ЗПТ, у которых и сосудистая кальцификация и последствия хронической ишемии могли проявляться как следствие длительного воздействия диализного раствора с высоким содержанием бикарбоната.

Базируясь на основе наблюдательных исследований и небольших интервенционных исследований, текущие рекомендации, в основном, предлагают поддерживать уровень бикарбоната сыворотки у пациентов с ХБП  $\geq 22$  ммоль/л (согласно European Best Practice Guidelines – 20-22 ммоль/л до диализа в середине недели) [33, 34, 35]. Следует признать, что в опубликованных работах содержатся только общие рекомендации для клиницистов, что оставляет место для существенных вариаций в клинической практике. Например, в некоторых отделениях диализа назначение бикарбоната диализа индивидуализировано, в то время как в других практикуется единообразное назначение всем или почти всем пациентам [17]. При этом однозначные данные, подтверждающие преимущество одного или другого подхода, на текущий момент не представлены. Кроме того, несмотря на показанное в ряде работ влияние недостаточной коррекции ацидоза на выживаемость больных на ГД [5, 17] исследователи ранее не задавались вопросом, может ли выраженность нарушений кислотно-основного равновесия быть обусловлена какими-либо характеристиками пациента, например – тяжестью коморбидного фона.

Целью данного исследования являлось оценка влияния индивидуализированной коррекции метаболического ацидоза на исходы лечения в зависимости от выраженности коморбидных состояний.

## Материалы и методы

Все пациенты, принявшие участие в исследовании, получали постоянную терапию диализом на базе отделения хронического гемодиализа СПбГБУЗ "Городская больница № 15". Пациенты подписали информированное согласие до вклю-

чения в исследование. Критериями включения, помимо подписанного информированного согласия, также являлся возраст (больше 18 лет), длительность ЗПТ (не менее 3 месяцев до начала исследования), частота диализа минимум 3 раза в неделю. Расчет индекса коморбидности Чарлсон (ИКЧ) производился на основании анамнестических данных по стандартной методике [36].

Пациенты получали стандартную ЗПТ гемодиализом или гемодиализацией кратностью от 3 до 4 раз в неделю, продолжительностью от 4 до 5 часов каждый сеанс. Гемодиализ проводился на аппаратах В. Braun Dialog и Fresenius 4008, процедуры ГДФ-online выполнялись в режиме постдиализации с объемом замещения более 18 литров. Использовался следующий состав концентратов для приготовления диализного раствора (до разведения): бикарбонатный компонент –  $\text{Na}^+=1000$  ммоль/л,  $\text{HCO}_3^-=1000$  ммоль/л; кислотный компонент –  $\text{Na}^+=3605$  ммоль/л,  $\text{K}^+=105,0$  ммоль/л,  $\text{Ca}^{2+}=52,5$  ммоль/л,  $\text{Mg}^{2+}=17,5$  ммоль/л,  $\text{Cl}^-=3850$  ммоль/л,  $\text{CH}_3\text{COO}^-=105,0$  ммоль/л, Глюкоза=194,2 ммоль/л. Ионный состав гемодиализирующего раствора после разведения кислотного компонента в пропорции 1/35, бикарбонатного компонента в пропорции 1/28,6 –  $\text{Na}^+=138$  ммоль/л,  $\text{K}^+=3,0$  ммоль/л,  $\text{Ca}^{2+}=1,5$  ммоль/л,  $\text{Mg}^{2+}=0,5$  ммоль/л,  $\text{Cl}^-=110$  ммоль/л,  $\text{CH}_3\text{COO}^-=3,0$  ммоль/л, глюкоза=5,55 ммоль/л,  $\text{HCO}_3^-=32,0$  ммоль/л. Кроме коррекции уровня бикарбоната диализного раствора, значимых изменений в режиме диализной, а также сопутствующей терапии, за время исследования не производилось.

Дизайн исследования представлен на Рисунке 1. Лабораторные исследования выполнялись до второго на неделе сеанса ГД, в начале, через 3 месяца и через 1 год после начала исследования. Анализ газового и ионного состава крови выполнялся на основании образцов крови, забранных из артериальной диализной иглы до начала сеанса ГД ("фистульная" кровь) с использованием анализатора газов крови Radiometer ABL800 BASIC (Radiometer Medical ApS, Дания). Биохимический анализ крови с целью опре-

деления уровней альбумина, кальция, неорганических фосфатов сыворотки, выполнялся с использованием анализатора Architect i1000SR (Abbott, США). Также выполнялась оценка эффективности процедуры с использованием стандартной методики определения  $\text{spKt/V}$ .

Корректировка значений бикарбоната диализного раствора производилась согласно уровню стандартных бикарбонатов крови и выполнялась постепенно, не более чем на 1 ммоль/л в месяц от исходной оценки. Целевыми значениями уровня стандартных бикарбонатов крови через 3 месяца коррекции являлся диапазон от 22 до 25 ммоль/л. Необходимая степень коррекции в случае низкого уровня определялась разницей между минимальным целевым значением (22 ммоль/л) и исходным уровнем бикарбонатов пациента. Соответственно, в случае превышения целевого диапазона, степень коррекции составляла разницу между уровнем бикарбонатов больного и значением верхней границы нормы (25 ммоль/л). Например, если уровень бикарбоната сыворотки составлял исходно 19 ммоль/л, то степень коррекции определялась следующим расчетом:  $22-19=3$  ммоль/л. Таким образом, при коррекции уровня бикарбоната диализного раствора не более чем на 1 ммоль/л в месяц, время коррекции составит 3 месяца. Повторная оценка уровня стандартных бикарбонатов крови выполнялась через 3 месяца с начала исследования. В случае, если уровень бикарбонатов при повторной оценке не достигал или превышал целевые значения, выполнялась дополнительная коррекция бикарбоната диализного раствора с повторной оценкой через 3 месяца.

ЭКГ в 12 отведениях выполнялась по стандартной методике, до сеанса ГД, на котором производились лабораторные исследования, до начала коррекции и через 1 год. Для расчета скорректированного QT интервала (QTc) использовалась формула Fredericia:

$$QTc = QT / \sqrt{RR}$$

Для анализа выживаемости в зависимости от уровня бикарбонатов крови через 3 месяца от начала коррекции, было выполнено разделение общей группы пациентов на три



Рис. 1. Дизайн исследования

Fig. 1. Study Design

когорты: недостаточной коррекции ( $\text{HCO}_3^-$  крови  $\leq 20,0$  ммоль/л, НК), частичной коррекции ( $\text{HCO}_3^-$  крови  $>20,0 < 22,0$  ммоль/л, ЧК) и полной коррекции ( $\text{HCO}_3^-$  крови  $\geq 22,0$  ммоль/л, ПК).

Для анализа и оценки полученных данных применялись стандартные методы описательной статистики: вычисление средних значений и стандартного отклонения ( $X \pm \sigma$ ). Проверку гипотезы о нормальности распределения проводили с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. Для выявления и оценки связей между исследуемыми количественными показателями с распределением, не отличающимся существенно от нормального, рассчитывали коэффициент корреляции Пирсона; при других распределениях проводили непараметрический корреляционный анализ по методу Spearman. Достоверными считали различия и корреляции при  $p < 0,05$ . Для выполнения когортного анализа выживаемости и относительного риска смерти использовались кривые Каплана-Мейера и многомерная регрессия Кокса. Для обработки данных был использован пакет прикладных статистических программ SPSS 21.0, SPSS Ink (СИИ).

## Результаты

В исследование были включены 146 пациентов ГД, средний возраст  $60 \pm 11$  лет, средняя продолжительность ЗПТ  $63 \pm 53$  месяца. Исходные клинико-лабораторные параметры представлены в Таблице 1.

Средний уровень стандартных бикарбонатов крови на старте исследования был  $20,5 \pm 1,8$  ммоль/л, распределение значимо не отличалось от нормального (Рисунок 2). Из 146 пациентов, 59 (40%) имели уровень  $\text{HCO}_3^-$  крови  $\leq 20,0$  ммоль/л, 46 (32%) имели  $\text{HCO}_3^-$  крови  $>20,0 < 22,0$  ммоль/л и 41 (28%) характеризовались уровнем  $\text{HCO}_3^-$  крови  $\geq 22,0$  ммоль/л.

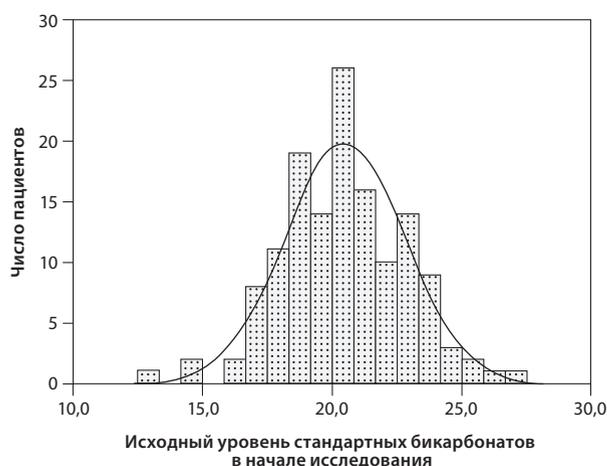


Рис. 2. Распределение уровней стандартных бикарбонатов в начале исследования

Fig. 2. Distribution of levels of standard bicarbonate at the beginning of the study

Таблица 1 | Table 1

Исходные клинико-лабораторные показатели пациентов (N=146)

Baseline clinical and laboratory parameters of patients (N=146)

| № п/п | Показатель                               | Значение    |
|-------|--|-------------|
| 1     | Возраст, лет                             | 60±11       |
| 2     | Длительность ЗПТ, месяцы                 | 63±53       |
| 3     | ИКЧ, баллы                               | 6±2         |
| 4     | Пол (м/ж)                                | 74/72       |
| 5     | Бикарбонат диализного раствора, ммоль/л  | 31±1        |
| 6     | <b>Основной диагноз (число больных):</b> |             |
|       | Хр. гломерулонефрит                      | 51          |
|       | Хр. пиелонефрит                          | 22          |
|       | Поликистоз почек                         | 19          |
|       | Гипертоническая болезнь                  | 10          |
|       | Сахарный диабет 2 типа                   | 9           |
|       | Сахарный диабет 1 тип                    | 8           |
|       | Аномалия развития почек                  | 7           |
|       | Подагрическая нефропатия                 | 6           |
|       | Другое                                   | 14          |
| 7     | <b>Лабораторные показатели</b>           |             |
|       | Гемоглобин, г/л                          | 115±11      |
|       | Альбумин, г/л                            | 38±2        |
|       | Кальций сыворотки, ммоль/л               | 2,10±0,16   |
|       | Фосфор сыворотки, ммоль/л                | 1,98±0,46   |
|       | Калий сыворотки, ммоль/л                 | 4,77±0,58   |
|       | spKt/V                                   | 1,6±0,22    |
|       | pH                                       | 7,364±0,031 |
|       | Стандартные бикарбонаты крови, ммоль/л   | 20,5±1,8    |
|       | BE, ммоль/л                              | -4,5±1,9    |
| 8     | <b>Показатели ЭКГ</b>                    |             |
|       | ЧСС, уд./мин                             | 77±13       |
|       | Длительность интервала QT, сек           | 0,379±0,042 |
|       | Скорректированный QTc, сек               | 0,408±0,038 |

Примечание: ЗПТ – заместительная почечная терапия; ИКЧ – Индекс коморбидности Чарлсон; BE – Base Excess (избыток оснований)

Notes: RRT – renal replacement therapy; CCI – Charlson Comorbidity Index; BE – Base Excess

Обращает на себя внимание то обстоятельство, что у больных, имевших сахарный диабет (СД+) в качестве основного или сопутствующего диагнозов, имелась тенденция к большей выраженности ацидоза, чем у пациентов без сахарного диабета (СД-): разница была достоверной в отношении сдвига BE (СД+:  $-5,6 \pm 2,5$  ммоль/л, СД-:  $-4,4 \pm 2,5$  ммоль/л,  $p=0,026$ ), приближалась к достоверной в отношении стандартных бикарбонатов крови (СД+:  $19,7 \pm 2,2$  ммоль/л, СД-:  $20,7 \pm 2,4$  ммоль/л,  $p=0,06$ ) и уровня pH крови (СД+:  $7,35 \pm 0,041$ , СД-:  $7,367 \pm 0,039$ ,  $p=0,05$ ). Также следует отметить, что больные с осложненным коморбидным статусом (ИКЧ  $\geq 9$  баллов) по сравнению с пациентами с меньшим числом сопутствующих заболеваний, харак-

Таблица 2 | Table 2

Динамика клинико-лабораторных показателей  
Dynamics of clinical laboratory parameters

| Параметр, ед                            | День 0        | Месяц 3       | Год 1         |
|---|---------------|---------------|---------------|
| Бикарбонат диализного раствора, ммоль/л | 31±1#*        | 33±1#^        | 34±1*^        |
| pH                                      | 7,364±0,031#* | 7,382±0,038#& | 7,396±0,048*^ |
| Стандартные бикарбонаты крови, ммоль/л  | 20,5±1,8#*    | 21,5±1,9#^    | 22,8±2,4*^    |
| BE, ммоль/л                             | -4,5±1,9#*    | -3,1±2,2#&    | -2,1±2,3*^    |
| Гемоглобин, г/л                         | 115±11        | 113±14&       | 120±15&       |
| Альбумин, г/л                           | 37,7±2,1*     | 37,7±2,3^     | 40,3±3,1*^    |
| Кальций сыворотки, ммоль/л              | 2,1±0,16      | 2,1±0,18      | 2,09±0,23     |
| Фосфор сыворотки, ммоль/л               | 1,98±0,46#*   | 1,73±0,56#    | 1,72±0,5*     |
| Калий сыворотки, ммоль/л                | 4,77±0,58     | 4,77±0,66     | 4,9±0,74      |
| spKt/V                                  | 1,6±0,22      | 1,62±0,29     | 1,59±0,28     |
| ЧСС, уд в мин                           | 77±13         | -             | 78±11         |
| QT, сек                                 | 0,379±0,042   | -             | 0,371±0,06    |
| QTc, сек                                | 0,408±0,038   | -             | 0,403±0,062   |

Примечания: # –  $p < 0,001$  между День 0 и Месяц 3; \* –  $p < 0,001$  между День 0 и Год 1; & –  $p < 0,05$  между Месяц 3 и Год 1; ^ –  $p < 0,001$  между Месяц 3 и Год 1. BE – Base Excess (избыток оснований).

Notes: # –  $p < 0,001$  between Day 0 and Month 3; \* –  $p < 0,001$  between Day 0 and Year 1; & –  $p < 0,05$  between Month 3 and Year 1; ^ –  $p < 0,001$  between Month 3 and Year 1. BE – Base Excess.

теризовались большей выраженностью ацидоза (рН крови 7,34 и 7,37,  $p=0,031$ ; бикарбонат крови 19,4 и 20,7 ммоль/л,  $p=0,017$ ), и меньшим уровнем альбумина сыворотки (36,4 и 38,1 г/л,  $p=0,009$ ).

Бикарбонат диализного раствора на старте исследования находился на уровне  $31 \pm 1$  ммоль/л и положительно коррелировал с уровнем рН крови ( $r=0,17$ ,  $p=0,04$ ), сдвигом BE крови ( $r=0,19$ ,  $p=0,02$ ), и уровнем стандартных бикарбонатов крови ( $r=0,25$ ,  $p=0,003$ ).

При анализе зависимости длительности QT интервала ЭКГ и показателей газового состава крови, были выявлены положительные корреляции скорректированного QTc и BE крови ( $r=0,37$ ,  $p=0,003$ ), уровня рН крови ( $r=0,29$ ,  $p=0,02$ ), уровня стандартных бикарбонатов крови ( $r=0,37$ ,  $p=0,003$ ).

Динамика клинико-лабораторных показателей на фоне коррекции представлена в Таблице 2. Как видно из таблицы, значения бикарбоната диализного раствора от исходного  $31 \pm 1$  ммоль/л к месяцу 3 было увеличено до  $33 \pm 1$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ), и до  $34 \pm 1$  по истечению 1 года наблюдения ( $p < 0,001$  от исходного). На этом фоне наблюдалась достоверная положительная динамика показателей газового состава крови: увеличение рН, сдвиг BE в направлении положительных значений, рост стандартных бикарбонатов крови ( $p < 0,001$ ). Изменение (дельта) уровня бикарбоната диализного раствора находилось в строгой прямой корреляционной зависимости от динамики BE крови ( $r=0,39$ ,  $p < 0,001$ ), рН крови ( $r=0,20$ ,  $p=0,04$ ), уровня стандартных бикарбонатов крови ( $r=0,33$ ,  $p < 0,001$ ). Максимальный уровень бикарбоната диализного раствора в общей группе не превышал 36 ммоль/л.

В регрессионном анализе выявлена достоверная положительная связь между уровнями бикарбоната крови через 3 месяца от начала коррекции и ИКЧ. В линейной модели коэффициент корреляции составил  $r=0,19$ , ( $p=0,038$ ), однако с большей достоверностью данную связь характеризовала логарифмическая модель: ( $r=0,25$ , ( $p=0,006$ , Рисунок 3), демонстрирующая относительно более существенную динамику увеличения уровня бикарбонатов у больных как с минимальным ИКЧ, так с выраженно

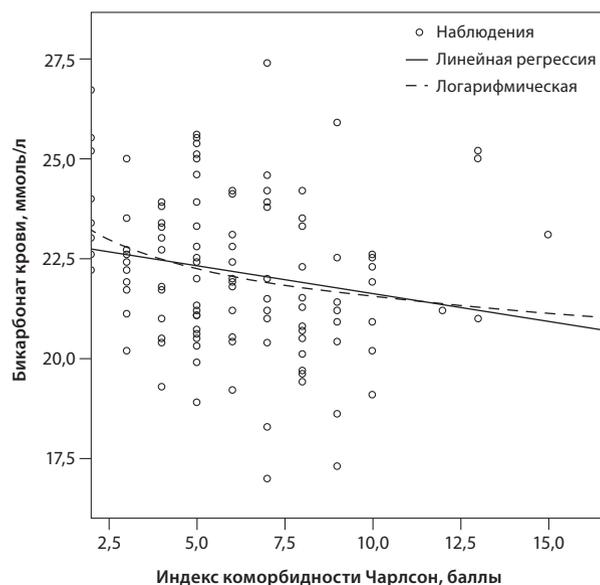


Рис. 3. Зависимость уровня бикарбонатов крови (месяц 3) от индекса коморбидности Чарлсон

Fig. 3. The association between blood bicarbonate (month 3) and Charlson comorbidity index

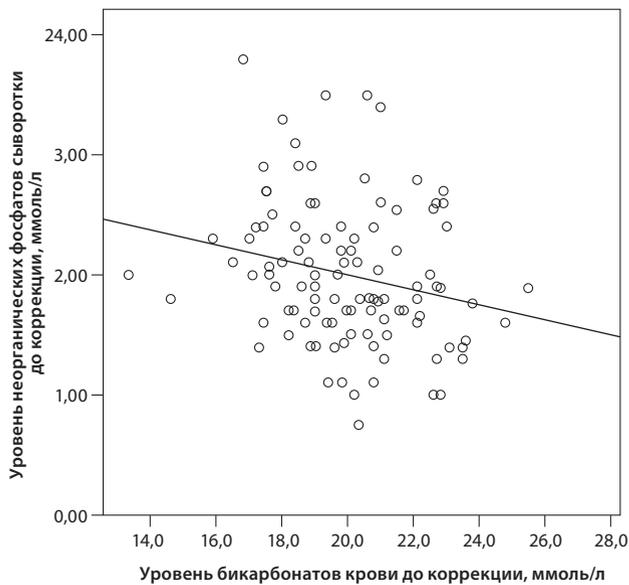


Рис. 4. Зависимость уровня бикарбоната крови от уровня неорганических фосфатов сыворотки в начале исследования

Fig. 4. Dependence of blood bicarbonate level on the serum inorganic phosphates level at the beginning of the study

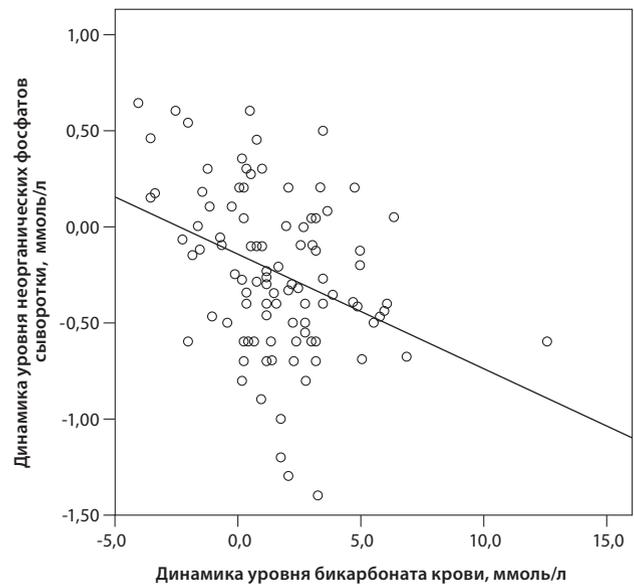


Рис. 5. Зависимость динамики уровня неорганических фосфатов от динамики уровня бикарбоната

Fig. 5. The association between the inorganic phosphates level dynamics and the level of bicarbonate dynamics

осложненным коморбидным фоном по сравнению с пациентами, имевшими средние значения. При выборе порогового значения ИКЧ=6 баллов, пациенты с менее выраженным коморбидным фоном (ИКЧ<6 баллов) характеризовались более высоким уровнем бикарбонатов крови после коррекции, чем больные с осложненным анамнезом (ИКЧ≥6 баллов):  $22,6 \pm 1,8$  и  $21,7 \pm 1,9$  ммоль/л,  $p=0,021$ . Соответственно, группа пациентов, недостаточно выражено отреагировавших на коррекцию ацидоза (бикарбонат крови после 3 месяцев коррекции <20 ммоль/л), по сравнению с пациентами с уровнем бикарбоната >20 ммоль/л, характеризовались тенденцией к большей выраженности коморбидности (ИКЧ 6,6 и 5,6 баллов,  $p=0,036$ ) и находились в более старшей возрастной группе (возраст 62 и 57 лет,  $p=0,042$ ).

На фоне коррекции ацидоза наблюдалось достоверное снижение выраженности гиперфосфатемии, проявившиеся через 3 месяца с начала коррекции ( $p<0,001$ ) и сохранившиеся через год исследования. При этом исходный уровень бикарбоната крови находился в отрицательной корреляционной зависимости от уровня неорганических фосфатов сыворотки ( $r=-0,32$ ,  $p<0,001$ , Рисунок 4).

Динамика уровня неорганических фосфатов через 3 месяца от начала коррекции ацидоза находилась в отрицательной корреляционной зависимости от динамики уровня бикарбоната ( $r=-0,37$ ,  $p<0,001$ , Рисунок 5), динамики уровня pH крови ( $r=-0,32$ ,  $p=0,001$ ), динамики сдвига ВЕ крови ( $r=-0,35$ ,  $p<0,001$ ). Также обращает на себя внимание выявленная отрицательная корреляционная зависимость динамики снижения гиперфосфатемии от исходного

уровня неорганических фосфатов ( $r=-0,44$ ,  $p<0,001$ , Рисунок 6).

Динамика увеличения уровня гемоглобина от месяца 3 до контроля через год (с  $113 \pm 14$  до  $120 \pm 15$  г/л,  $p<0,05$ ) достоверно не коррелировала с динамикой показателями выраженности ацидоза. Также выявленная достоверная положительная динамика уровня альбумина сыворотки через год от начала исследования (с  $37,7 \pm 2,1$  до  $40,3 \pm 3,1$  г/л,  $p<0,001$ ), не сопро-

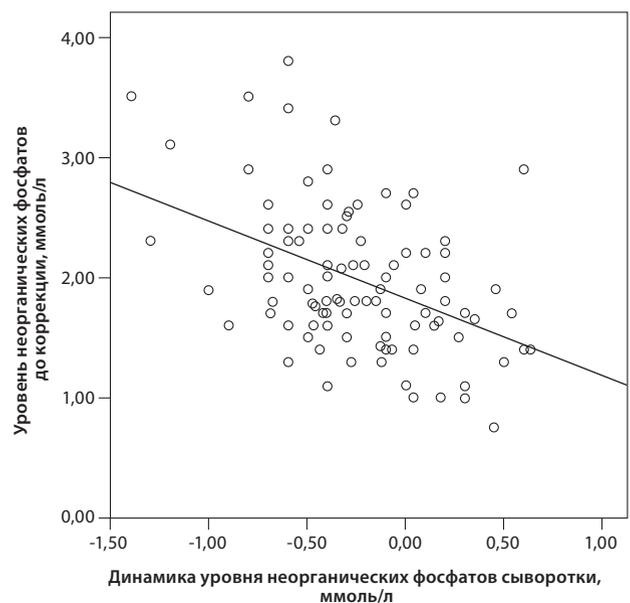


Рис. 6. Зависимость динамики снижения гиперфосфатемии от исходного уровня неорганических фосфатов

Fig. 6. The association between the reducing hyperphosphatemia dynamics from the baseline level of inorganic phosphates

вождалась корреляционными взаимосвязями с динамикой показателей газового состава крови.

Значимых достоверных изменений в уровнях калия и кальция сыворотки, а также в длительности QT интервала ЭКГ за время исследования не наблюдалось.

Общий период наблюдения со времени начала исследования составил  $27 \pm 15$  месяцев. За время наблюдения умерли 39 пациентов, общая смертность составила 12/100 пациенто-лет. Трехлетняя выживаемость составила 73,3% (Рисунок 7).

В результате проводимой в течение трех месяцев индивидуальной коррекции уровня бикарбоната диализного раствора у 42 пациентов был достигнут уровень бикарбоната крови более 22,0 ммоль/л (когорта полной коррекции, ПК), у 33 пациентов уровень бикарбоната крови находился в пределах диапазона от 20,1 до 21,9 ммоль/л (когорта частичной коррекции, ЧК); 27 больных неудовлетворительно отреагировали на коррекцию бикарбоната диализного раствора ( $\text{HCO}_3^-$  крови  $\leq 20,0$  ммоль/л, когорта недостаточной коррекции, НК). Период наблюдения со времени контрольных анализов (месяц 3) составил  $33 \pm 11$ ,  $30 \pm 12$  и  $26 \pm 12$  месяцев; трехлетняя выживаемость 91% и 85% и 43% (log rank,  $p=0,002$ ) – соответственно для когорт ПК, ЧК и НК.

Значения бикарбоната диализного раствора после коррекции в группах достоверно не различались:  $33,2 \pm 1,2$  и  $33,4 \pm 1,2$  и  $33,6 \pm 1,0$  ммоль/л, соответственно, для групп ПК, ЧК и НК ( $p > 0,05$ ). Также не различался и уровень прироста бикарбоната: группа НК  $+2,7 \pm 0,8$ , группа ЧК  $+2,7 \pm 1,5$ , группа ПК  $+2,3 \pm 1,6$  ммоль/л,  $p > 0,05$ .

При анализе выживаемости за период наблюдения в скорректированной на основные факторы риска (возраст, ИКЧ, наличие СД, исходные уровни

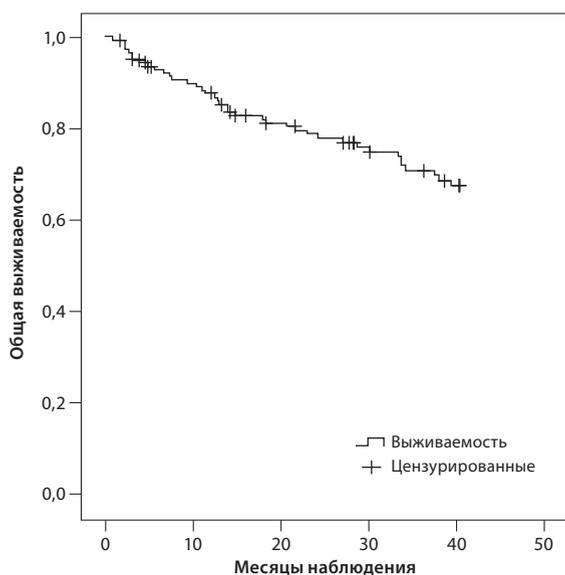


Рис. 7. Общая трехлетняя выживаемость

Fig. 7. Overall three-year survival

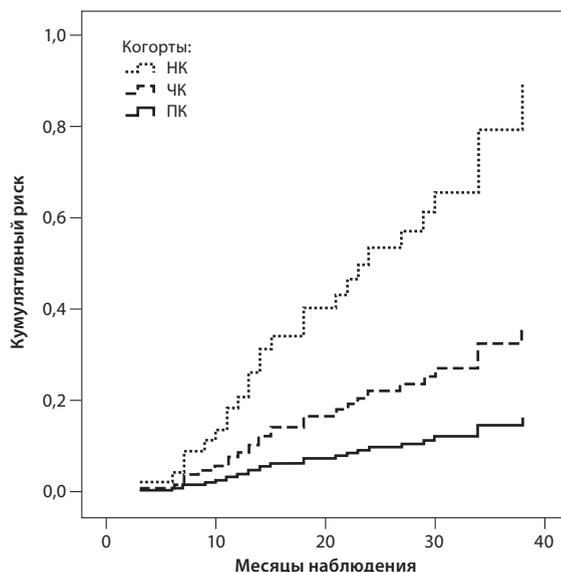


Рис. 8. Кумулятивный риск в различных по уровню бикарбоната крови через 3 месяца коррекции бикарбоната диализного раствора когортах пациентов

Примечания: пациенты распределены в когорты в зависимости от уровня бикарбонатов крови через 3 месяца коррекции бикарбоната диализного раствора: когорта недостаточной коррекции (НК) –  $\text{HCO}_3^-$  крови  $\leq 20,0$  ммоль/л; когорта частичной коррекции (ЧК) –  $\text{HCO}_3^-$  крови от 20,1 до 21,9 ммоль/л; когорта полной коррекции (ПК) –  $\text{HCO}_3^-$  крови  $\geq 22,0$  ммоль/л. Модель скорректирована на возраст, ИКЧ, наличие СД, исходные уровни альбумина и гемоглобина.

Fig. 8. Cumulative risk in various bicarbonate levels patient cohorts after 3 months of dialysate bicarbonate correction

Notes: patients were allocated to cohorts depending on blood bicarbonate level after 3 months of dialysate bicarbonate correction: insufficient correction cohort (IC) – blood  $\text{HCO}_3^- \leq 20.0$  mmol/l; partial correction cohort (PC) – blood  $\text{HCO}_3^- > 20.0 < 22.0$  mmol/l; full correction cohort (FC) – blood  $\text{HCO}_3^- \geq 22.0$  mmol/l.

The model adjusted for age, CCI, the presence of diabetes, baseline albumin and hemoglobin levels.

альбумина и гемоглобина) регрессионной модели Кокса (Рисунок 8) когорта НК имела относительный риск смерти (ОР) в 6,98 раз больше (95% ДИ ОР  $2,22 \div 21,9$ ), чем когорта ПК,  $p=0,001$ ; ОР для когорты ЧК, не достиг статистической значимости (2,21, 95% ДИ ОР  $0,73 \div 6,67$ ,  $p=0,16$ ). Показатель ИКЧ также имел достоверное влияние на исход (ОР 1,24, 95% ДИ  $1,04 \div 1,52$ ;  $p=0,018$ ), при этом в когорте НК пациенты характеризовались большим значением ИКЧ, чем в когортах ЧК и ПК (7,2 и 6,5 и 5,6 баллов, соответственно;  $p=0,02$ ). Превышение целевого уровня бикарбонатов ( $> 25$  ммоль/л) не оказывало существенного влияния на риски (ОР 0,94, 95% ДИ  $0,33 \div 2,86$ ;  $p=0,96$ ).

### Обсуждение

Хронический метаболический ацидоз у пациентов, получающих программный гемодиализ (ГД), является одной из нерешенных проблем заместительной почечной терапии. Недостаточное вни-

мание врачей отделений диализа к этой проблеме приводит к тому, что многие пациенты длительно, иногда несколько месяцев или даже лет прибывают в состоянии выраженного метаболического ацидоза [37], что подтверждается данными нашего исследования, согласно которым до начала коррекции большинство пациентов (73%) имели уровень бикарбонатов крови меньше целевого ( $<22,0$  ммоль/л).

В 2000 году National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) рекомендовали поддержание додиализного бикарбоната на уровне  $\geq 22$  ммоль/л [35]. Тем не менее, в ближайшей перспективе ситуация значимо не изменилась: согласно результатам анализа данных одного из крупных диализных провайдеров, с 2001 по 2006 годы около 40% из 110 951 пациентов ГД имели усредненный по времени уровень бикарбонатов сыворотки  $< 22$  ммоль/л [17]. Тот факт, что со временем ситуация меняется не значимо, по всей видимости связан в большей степени с опасениями чрезмерной коррекции кислотно-основного статуса, потенцированием выраженного алкалоза. Безусловно, оба состояния – и ацидоз, и алкалоз – существенно увеличивают риски неблагоприятных исходов, что было продемонстрировано в обсервационных исследованиях [18, 38]. Однако следует отметить, что связь низкого уровня бикарбонатов со смертностью увеличивается после коррекции на показатели питания, сопутствующей патологии и воспаления, тогда как связь с высокими уровнями бикарбоната заметно снижается [17, 18]. Следовательно, высокий уровень бикарбонатов сыворотки перед ГД может являться маркером плохого питания, продолжающегося воспаления и тяжелого коморбидного статуса. Проще говоря, если пациенты потребляют меньше белка, то и кислот образуется меньше. Таким образом, ассоциация высокого уровня бикарбонатов со смертностью едва ли строго причинно-следственная [39].

В нашем исследовании данная гипотеза нашла подтверждение, прежде всего, в виде различного ответа на коррекцию ацидоза в зависимости от выраженности коморбидных состояний, оцененной по показателю индекса коморбидности Чарлсон (ИКЧ). Пациенты с низким значением ИКЧ характеризовались наиболее выраженным ответом в виде роста уровня бикарбонатов крови, а с увеличением ИКЧ наблюдалось менее значимая динамика уровня бикарбоната крови. На этом фоне, больные с выраженно осложненным коморбидным фоном (ИКЧ  $> 10$  баллов) демонстрировали более высокие значения бикарбоната крови, что может быть признаком выраженных нарушений питания в данной группе. С другой стороны, исходная выраженность ацидоза была достоверно выше у больных с сахарным диабетом, что характеризует высокий уровень катаболических процессов, зачастую сопровождающих течение данного заболевания.

В рутинной практике ведение пациентов, получающих постоянную терапию ГД, коррекция нарушений кислотно-основного равновесия осуществляется посредством назначения определенного уровня бикарбоната диализного раствора, проводимого под контролем пре- и/или постдиализного определения уровня бикарбонатов крови с помощью газоанализатора. Однако ввиду нетривиальности кислотно-основного гомеостаза у диализных пациентов, а также вовлечения респираторного компонента у многих больных, значимая связь между концентрацией бикарбоната диализного раствора и бикарбонатом сыворотки перед диализом часто отсутствует при стандартизации значений бикарбоната диализного раствора, но отчетливо прослеживается при индивидуальной коррекции [40]. В нашем исследовании до начала коррекции наблюдалась положительная корреляционная зависимость между уровнем бикарбоната крови перед диализом и бикарбонатом диализного раствора. В результате индивидуализации уровня бикарбоната диализного раствора пациентов по результатам оценки газового состава крови, мы зафиксировали достоверную положительную корреляционную связь динамики бикарбоната диализного раствора и показателей кислотно-основного равновесия во время исследования. Таким образом, индивидуализация назначения бикарбоната диализного раствора позволяет добиться существенного улучшения в отношении коррекции ацидоза у пациентов ГД.

Клинически существенной является отмеченная в нашей работе динамика снижения уровня неорганических фосфатов сыворотки на фоне увеличения уровня бикарбонатов крови. Гиперфосфатемия остается одной из острейших проблем в плане ведения больных, получающих постоянную терапию ГД, несмотря на совершенствование диализных технологий и сопутствующей терапии [41]. Этиология минерально-костных нарушений при ХБП в целом в достаточной степени изучена и представляет собой многокомпонентную патофизиологическую цепь, в которой гиперфосфатемии отводится ключевая роль [42]. Однако в данной концепции часто не учитывается влияние такого мощного метаболического фактора, как нарушения кислотно-основного состояния, которые в той или иной степени имеют место у всех пациентов, получающих программный ГД. Наиболее часто эти нарушения носят характер метаболического ацидоза, однако в отдельных случаях чрезмерная коррекция кислотно-щелочного равновесия на ГД может приводить и к метаболическому алкалозу. Выраженный ацидоз так же, как и алкалоз, снижают возможность удаления фосфатов на гемодиализе, способствуя перемещению неорганического фосфата в клетки [43]. При ацидемии костная ткань выполняет роль буфера для ионов водорода, что ведет к резорбции костной ткани и увеличению поступления кальция и фосфора в кровь [44]. Более

того, применение некоторых фосфат-связывающих медикаментов, например, севеламера гидрохлорида усугубляет выраженность метаболического ацидоза [45].

В начале нашего исследования, на фоне выраженного ацидоза в общей группе наблюдалась также существенная гиперфосфатемия, причем исходный уровень бикарбоната крови находился в отрицательной корреляционной зависимости от уровня неорганических фосфатов сыворотки, что подтверждает влияние ацидемии на метаболизм фосфатов. В дальнейшем, на фоне коррекции ацидоза, нами была получена достоверная динамика снижения выраженности гиперфосфатемии, коррелирующая с изменениями показателей кислотно-основного состояния. Любопытно, что динамика снижения гиперфосфатемии находилась в отрицательной корреляционной зависимости от исходного уровня неорганических фосфатов, следовательно, пациенты с исходно более выраженной гиперфосфатемией в большей степени реагировали снижением уровня фосфатов крови на коррекцию ацидоза. Таким образом, коррекция метаболического ацидоза увеличением содержания бикарбоната в диализном растворе позволяет значительно снизить выраженность гиперфосфатемии у пациентов, получающих программный ГД.

Длительное пребывание в состоянии метаболического ацидоза ведет к неизбежным осложнениям со стороны белкового обмена, влиянию на метаболизм костной ткани и увеличению риска смерти пациентов, получающих программный ГД [5, 46]. Так, в работе Yamamoto T. et al. (2015) по результатам обследования 15132 пациентов, получающих постоянную терапию ГД, было выявлено повышение риска общей смертности и сердечно-сосудистой смертности при додиализном уровне  $\text{pH} \geq 7,40$ , при этом ни додиализный, ни постдиализный уровни бикарбоната крови не оказывали существенного влияния на увеличение риска смерти [46]. В исследовании Bommer J. et al. (2004), являющемся частью проекта DOPPS и включившим более 7000 пациентов, получающих программный ГД, в отношении уровня бикарбоната и увеличения риска смерти была получена U-образная кривая: умеренный преддиализный ацидоз ( $\text{Bi}$  от 20,1 до 22,0 мЭкв/л) ассоциировался с лучшим статусом питания и меньшим риском госпитализации и смерти, чем с нормальным (около 24 мЭкв/л), высоким ( $>27$  мЭкв/л) или низким ( $<17$  мЭкв/л) уровнями бикарбоната крови [38].

С учетом выраженной взаимосвязи изменений состояния белкового обмена на фоне нарушенного питания и нарушенного кислотно-основного состояния пациентов ГД, обращает на себя внимание полученная в нашем исследовании достоверная положительная динамика уровня альбумина сыворотки через год от начала коррекции ацидоза, что подтверждает положительное влияние коррекции ацидоза на белковый метаболизм у пациентов ГД.

При анализе трехлетней выживаемости в зависимости от уровня бикарбоната крови через три месяца коррекции, когорта недостаточной коррекции (НК,  $\text{HCO}_3^-$  крови  $\leq 20,0$  ммоль/л), имела относительный риск смерти (ОР) в 6,98 (95% ДИ ОР 2,22÷21,9) в сравнении с когортой полной коррекции (ПК,  $\text{HCO}_3^-$  крови  $\geq 22,0$  ммоль/л). В совокупности с исходно более выраженным ацидозом среди пациентов с осложненным коморбидным фоном, а также с сахарным диабетом в качестве основного или сопутствующего заболевания, менее выраженным ответом на коррекцию уровня бикарбонатов в группе коморбидных больных, и достоверным влиянием на прогноз величины ИКЧ (ОР 1,24, 95% ДИ 1,04÷1,52), полученные данные могут свидетельствовать о том, что коррекция ацидоза на ГД у больных с осложненной коморбидностью, по причине выраженности сопутствующих заболеваний, белково-энергетической недостаточности и воспаления, может являться трудноразрешимой задачей. Таким образом, выраженность коморбидных состояний имеет ключевое значение в отношении влияния на тяжесть нарушений кислотно-основного равновесия и определяет прогноз лечения в процессе коррекции этих нарушений.

В работе Tentori F. (2013) была выявлена ассоциация высокого уровня бикарбоната диализного раствора с увеличением смертности, причем вне зависимости от уровня бикарбоната крови [19]. В нашей работе значимых различий в уровнях бикарбоната и по степени прироста бикарбоната диализного раствора в когортах, различных по степени коррекции ацидоза, выявлено не было. Следует отметить, что в исследовании Tentori F. et al. (2013) средний уровень бикарбоната диализного раствора находился на уровне  $35,5 \pm 2,7$  ммоль/л, в то время как в нашем исследовании средний уровень бикарбоната диализного раствора не доходил до столь высоких значений, составляя  $31 \pm 1$ ,  $33 \pm 1$  и  $34 \pm 1$  ммоль/л в начале исследования, через 3 месяца и 1 год коррекции, соответственно. Также в работе Tentori F. et al. (2013) тенденция к повышению смертности имелась у больных, получающих лечение с бикарбонатом диализного раствора  $\geq 38$  ммоль/л, на основании чего исследователями был сделан вывод о возможном негативном влиянии алкалоза. В нашем исследовании максимальный уровень бикарбоната диализного раствора не превышал 36 ммоль/л, достоверного влияния высоких значений бикарбоната диализного раствора на выживаемость получено не было.

Отрицательное влияние чрезмерной коррекции ацидоза в виде увеличения риска внезапной сердечно-сосудистой смерти было выявлено в результате внутреннего расследования диализной сети Fresenius Medical Care в 2011 году [47]. Согласно данным отчета, риски увеличивались при превышении уровня бикарбоната крови до диализа более 26 ммоль/л и резко возрастали при бикарбонате

крови больше 28 ммоль/л, причем основная причина столь выраженного увеличения уровня бикарбоната крови, по мнению авторов отчета, состояла в бесконтрольном использовании сухого кислотного компонента Granuflo, содержащего дицетат натрия (заменивший неудобную в обращении уксусную кислоту), в результате чего в диализирующем растворе содержалось 8 ммоль/л ацетата (из 4 ммоль/л дицетата). Это приводило к значимому росту бикарбонатов крови после метаболизма ацетата в печени. Учитывая эти данные, в нашем исследовании не применялись подобные рецепты диализных концентратов, при этом выполнялся постоянный контроль уровня бикарбонатов крови до диализа, что позволило выполнить постепенную, индивидуальную и умеренную коррекцию ацидоза без увеличения рисков, ассоциированных с алкалозом.

В нашей работе исходные показатели кислотно-основного состояния имели достоверную связь с продолжительностью интервала QTc, как маркерного показателя увеличения сердечно-сосудистых рисков [20, 21, 22]. Учитывая потенциальные негативные последствия быстрой коррекции ацидоза, в ходе нашей работы данная коррекция выполнялась не более чем на 1 ммоль/л в месяц, что позволило избежать нежелательных явлений в виде снижения уровней калия и кальция, а также пролонгации QTc. Таким образом, постепенная индивидуальная коррекция ацидоза не приводит к выраженным электролитным изменениям и, следовательно, изменениям внутрисердечной проводимости, увеличивающим риск сердечно-сосудистых катастроф.

Среди ограничений нашего исследования необходимо отметить тот факт, что мы не выполняли контроль газового состава крови после процедуры ГД ввиду технических ограничений, несмотря на показанную ранее клиническую значимость использования усредненного по времени процедуры бикарбоната сыворотки (бикарбонат после диализа – бикарбонат до диализа) для коррекции ацидоза [48]. Другим ограничением является отсутствие контрольной группы и, таким образом, снижение убедительности результатов. Однако, по нашему мнению, с учетом очевидности необходимости коррекции ацидоза у большинства пациентов в начале исследования введение контрольной группы могло являться неэтичным. Также наше исследование было ограничено в отношении определения влияния респираторных кислотно-основных нарушений, играющим немаловажную роль в дисбалансе гомеостаза многих пациентов на ГД [49]. Наконец, еще одним ограничением нашего исследования, связанным с техническими сложностями, являлось недостаточное количество контрольных точек определения газового состава крови: с учетом сезонных колебаний, зависимости от диеты оптимальным в период коррекции может считаться ежемесячный контроль уровня бикарбоната крови.

Сильной стороной нашего исследования, прежде всего, является доказанная эффективность и безопасность индивидуальной постепенной коррекции уровня бикарбоната диализного раствора для снижения выраженности нарушений кислотно-основного равновесия у пациентов ГД. В то же время, существенные перспективы в терапии нутриционных расстройств и минерально-костных нарушений открывает выявленное нами значительное влияние коррекции ацидоза на увеличение уровня альбумина сыворотки и снижение выраженности гиперфосфатемии у пациентов, получающих лечение программным ГД.

### Заключение

Индивидуальный подбор уровня бикарбоната диализного раствора у пациентов, получающих программный ГД, способствует снижению выраженности ацидоза, что сопровождается достоверным снижением уровня гиперфосфатемии и тенденцией к увеличению альбумина сыворотки. В долгосрочной перспективе коррекция ацидоза приводит к снижению летальности. В то же время, больные с тяжелым коморбидным статусом в меньшей степени отвечают на коррекцию, и возможности значимо повлиять на прогноз в данной группе посредством коррекции ацидоза существенно ограничены. Необходимы дальнейшие крупные исследования, целью которых может быть подбор особых схем коррекции кислотно-основного состояния, способных положительно повлиять на прогноз для коморбидных пациентов.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов*

*Authors declare no conflict of interests*

### Список литературы

1. Lyon D.M., Dunlop D.M., Stewart C.P. The alkaline treatment of chronic nephritis. *Lancet*. 1931. 218: 1009-1013.
2. Weller J.M., Swan R.C., Merrill J.P. Changes in acid-base balance of uremic patients during hemodialysis. *J Clin Invest*. 1953. 32: 729-735.
3. Kolff W.J. Artificial kidney; treatment of acute and chronic uremia. *Cleve Clin Q*. 1950. 17: 216-228.
4. Бегачев А.В., Коленкин С.М., Стецюк Е.А. и соавт. Коррекция уровня бикарбоната в диализате. *Нефрология и диализ*. 2013. 15(4): 341-342.  
Begachev A.V., Kolenkin S.M., Stetsyuk Ye.A. i soavt. Korrektsiya urovnya bikarbonata v dializate. *Nefrologiya i dializ*. 2013. 15(4): 341-342.
5. Сучков В.Н., Герасимчук Р.П., Вишневецкий К.А., Земченко А.Ю. Влияние коррекции кислотно-основного состояния на исходы лечения диализом. *Нефрология и диализ*. 2015. 17(3): 318-319.

- Suchkov V.N., Gerasimchuk R.P., Vishnevskiy K.A., Zemchenkov A.Yu.* Vliyaniye korrektsii kislotno-osnovnogo sostoyaniya na iskhody lecheniya dializom. *Nefrologiya i dializ.* 2015. 17(3): 318-319.
6. *Locatelli F., La Milia V., Violo L. et al.* Optimizing haemodialysate composition. *Clin Kidney J.* 2015. 8(5): 580-9. doi: 10.1093/ckj/sfv057.
7. *Gennari F.J.* Acid-base balance in dialysis patients. *Semin Dial.* 2000. 13: 235-239.
8. *Ballmer P.E., McNurlan M.A., Hulter H.N. et al.* Chronic metabolic acidosis decreases albumin synthesis and induces negative nitrogen balance in humans. *J Clin Invest.* 1995. 95: 39-45.
9. *Mehrotra R., Kopple J.D., Wolfson M.* Metabolic acidosis in maintenance dialysis patients: Clinical considerations. *Kidney Int Suppl.* 2003. 88: 13-25.
10. *Graham K.A., Reaich D., Channon S.M. et al.* Correction of acidosis in hemodialysis decreases whole-body protein degradation. *J Am Soc Nephrol.* 1997. 8: 632-637.
11. *Mak R.H.* Effect of metabolic acidosis on insulin action and secretion in uremia. *Kidney Int.* 1998. 54: 603-607.
12. *Reaich D., Graham K.A., Channon S.M. et al.* Insulin-mediated changes in PD and glucose uptake after correction of acidosis in humans with CRF. *Am J Physiol.* 1995. 268: 121-126.
13. *Graham K.A., Hoenich N.A., Tarbit M. et al.* Correction of acidosis in hemodialysis patients increases the sensitivity of the parathyroid glands to calcium. *J Am Soc Nephrol.* 1997. 8: 627-631.
14. *Lefebvre A., de Vernejoul M.C., Guerin J. et al.* Optimal correction of acidosis changes progression of dialysis osteodystrophy. *Kidney Int.* 1989. 36: 1112-1118.
15. *Movilli E., Zani R., Carli O. et al.* Direct effect of the correction of acidosis on plasma parathyroid hormone concentrations, calcium and phosphate in hemodialysis patients: a prospective study. *Nephron.* 2001. 87(3): 257-62.
16. *Lu K.C., Lin S.H., Yu F.C. et al.* Influence of metabolic acidosis on serum 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> levels in chronic renal failure. *Miner Electrolyte Metab.* 1995. 21(6): 398-402.
17. *Vashistha T., Kalantar-Zadeh K., Molnar M.Z. et al.* Dialysis modality and correction of uremic metabolic acidosis: Relationship with all-cause and cause-specific mortality. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013. 8: 254-264.
18. *Wu D.Y., Shinaberger C.S., Regidor D.L. et al.* Association between serum bicarbonate and death in hemodialysis patients: Is it better to be acidotic or alkalotic? *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006. 1: 70-78.
19. *Tentori F., Karaboyas A., Robinson B.M. et al.* Association of dialysate bicarbonate concentration with mortality in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis.* 2013. 62: 738-746.
20. *Di Iorio B., Torraca S., Piscopo C. et al.* Dialysate bath and QTc interval in patients on chronic maintenance hemodialysis: Pilot study of single dialysis effects. *J Nephrol.* 2012. 25: 653-660.
21. *Heguilén R.M., Sciurano C., Bellusci A.D. et al.* The faster potassium-lowering effect of high dialysate bicarbonate concentrations in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2005. 20: 591-597.
22. *Gabutti L., Ross V., Duchini F. et al.* Does bicarbonate transfer have relevant hemodynamic consequences in standard hemodialysis? *Blood Purif.* 2005. 23: 365-372.
23. *Gabutti L., Bianchi G., Soldini D. et al.* Haemodynamic consequences of changing bicarbonate and calcium concentrations in haemodialysis fluids. *Nephrol Dial Transplant.* 2009. 24: 973-981.
24. *Gabutti L., Ferrari N., Giudici G. et al.* Unexpected haemodynamic instability associated with standard bicarbonate haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2003. 18: 2369-2376.
25. *Eldehni M.T., Odudu A., McIntyre C.W.* Randomized clinical trial of dialysate cooling and effects on brain white matter. *J Am Soc Nephrol.* 2015. 26: 957-965.
26. *Odudu A., Eldehni M.T., McCann G.P., McIntyre C.W.* Randomized controlled trial of individualized dialysate cooling for cardiac protection in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015. 10: 1408-1417.
27. *Assa S., Hummel Y.M., Voors A.A. et al.* Hemodialysis-induced regional left ventricular systolic dysfunction: Prevalence, patient and dialysis treatment-related factors, and prognostic significance. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012. 7: 1615-1623.
28. *Meyring-Wösten A., Zhang H., Ye X. et al.* Intradialytic hypoxemia and clinical outcomes in patients on hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016. 11: 616-625.
29. *Alfakir M., Moammar M.Q., Ali M.I. et al.* Pulmonary gas exchange during hemodialysis: A comparison of subjects with and without COPD on bicarbonate hemodialysis. *Ann Clin Lab Sci.* 2011. 41: 315-320.
30. *Manca-Di-Villabermosa S., Tedesco M., Lonzi M. et al.* Acid-base balance and oxygen tension during dialysis in uremic patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Artif Organs.* 2008. 32: 973-977.
31. *Lomasvili K., Garg P., O'Neill W.C.* Chemical and hormonal determinants of vascular calcification in vitro. *Kidney Int.* 2006. 69: 1464-1470.
32. *Mendoza F.J., Lopez I., Montes de Oca A. et al.* Metabolic acidosis inhibits soft tissue calcification in uremic rats. *Kidney Int.* 2008. 73: 407-414.
33. *Fouque D., Vennegoor M., ter Wee P. et al.* EBPG guideline on nutrition. *Nephrol Dial Transplant.* 2007. 22[Suppl 2]: ii45-ii87.
34. *Voss D., Hodson E., Crompton C.* Nutrition and growth in kidney disease: CARI guidelines. *Aust Fam Physician.* 2007. 36: 253-254.
35. National Kidney Foundation: K/DOQI Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis.* 2000. 35[Suppl 2]: 1-140.
36. *Charlson M.E., Pompei P., Ales K.L., MacKenzie C.R.* A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987. 40(5): 373-383.
37. *Lowrie E.G., Lew N.L.* Death risk in hemodialysis patients: the predictive value of commonly measured variables and an evaluation of death rate differences between facilities. *Am J Kidney Dis.* 1990. 15: 458-482.
38. *Bommer J., Locatelli F., Satayathum S. et al.* Association of predialysis serum bicarbonate levels with risk of mortality and hospitalization in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis.* 2004. 44: 661-671.
39. *Matthew K.* Abramowitz. Bicarbonate Balance and Pre-

scription in ESRD. *J Am Soc Nephrol.* 2017. 28(3): 726-734.

40. *Misra M.* Pro: Higher serum bicarbonate in dialysis patients is protective. *Nephrol Dial Transplant.* 2016. 31(8): 1220-4. doi: 10.1093/ndt/gfw259.

41. *Sherman R.A.* Hyperphosphatemia in Dialysis Patients: Beyond Nonadherence to Diet and Binders. *Am J Kidney Dis.* 2016; 67(2): 182-6. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.07.035.

42. *Добронравов В.А.* Фосфат, почки, кости и сердечно-сосудистая система. *Нефрология.* 2016. 20(4): 10-24.

*Dobronravov V.A.* Fosfat, pochki, kosti i serdechno-sosudistaya sistema. *Nefrologiya.* 2016. 20(4): 10-24.

43. *Fischbach M., Hamel G., Simeoni U., Geisert J.* Phosphate dialytic removal: Enhancement of phosphate cellular clearance by biofiltration (with acetate-free buffer dialysate dialysate). *Nephron.* 1992. 62: 155-160.

44. *Oka M., Ohtake T., Mochida Y. et al.* Correlation of coronary artery calcification with pre-hemodialysis bicarbonate levels in patients on hemodialysis. *Ther Apher Dial.* 2012. 16(3): 267-71. doi: 10.1111/j.1744-9987.2011.01054.x.

45. *De Santo N.G., Frangiosa A., Anastasio P. et al.* Sevelamer worsens metabolic acidosis in hemodialysis patients. *J Nephrol.* 2006. 19[Suppl 9]: 108-14.

46. *Yamamoto T., Shoji S., Yamakawa T. et al.* Predialysis and Postdialysis pH and Bicarbonate and Risk of All-Cause and Cardiovascular Mortality in Long-term Hemodialysis Patients. *Am J Kidney Dis.* 2015. 66(3): 469-78. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.04.014.

47. Fresenius Medical Care North America Internal Memo. 4 November 2011

48. *Graham K.A., Hoenich N.A., Goodship T.H.* Pre and interdialytic acid-base balance in hemodialysis patients. *Int J Artif Organs.* 2001. 24: 192-196.

49. *Marano M., Marano S., Gennari F.J.* Beyond bicarbonate: complete acid-base assessment in patients receiving intermittent hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2017. 32(3): 528-533. doi: 10.1093/ndt/gfw022.

Дата получения статьи: 27.05.2019

Дата принятия к печати: 10.08.2019

Submitted: 27.05.2019

Accepted: 10.08.2019