



Н. М. СТЕПАНОВА¹, О. В. АБЛОГІНА¹, І. О. ДУДАР¹,
О. М. ЛОБОДА¹, Н. К. СВИРИДОВА², Ю. В. ПОНОМАРЕНКО²,
Е. К. КРАСЮК³, М. О. КОЛЕСНИК¹

¹ ДУ «Інститут нефрології НАМН України», Київ

² Національна медична академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика
МОЗ України, Київ

³ Київський міський науково-практичний центр нефрології та гемодіалізу

Стан вегетативної регуляції серцевої діяльності у хворих, які лікуються за допомогою перитонеального діалізу

Мета — вивчити показники вегетативної регуляції серцевого ритму в пацієнтів, які лікуються за допомогою перитонеального діалізу (ПД), та їх прогностичне значення для виживання методом ПД.

Матеріали і методи. Проведено проспективне обсерваційне дослідження із залученням 44 пацієнтів із хронічною хворобою нирок V стадії, які лікуються ПД. Середній вік хворих — $(50,8 \pm 12,5)$ року. Дослідження варіабельності серцевого ритму (ВСР) здійснювали відповідно до стандартів Робочої групи Європейського товариства кардіологів і Північноамериканського товариства зі стимуляції та електрофізіології. Адекватність ПД оцінювали за тижневим кліренсом креатиніну і загальним тижневим кліренсом сечовини.

Результати. У пацієнтів, які лікуються ПД, виявлено зсув вегетативного балансу в бік симпатичної ланки вегетативної нервової системи на тлі зниження загальної потужності серцевого ритму і парасимпатичної недостатності. Гіперактивність симпатичної нервової системи достовірно асоціюється зі зниженням адекватності ПД.

Висновки. Показники ВСР можна використовувати не лише для прогнозування серцево-судинних подій, а й як предиктори виживання методом ПД та виживання пацієнтів.

Ключові слова: перитонеальний діаліз, вегетативний статус, варіабельність серцевого ритму, адекватність діалізу, виживаність методу.

Вегетативна нервова система (ВНС) відіграє важливу роль у розвитку серцево-судинних подій у пацієнтів із хронічною хворобою нирок (ХХН) загалом та у хворих, які лікуються перитонеальним діалізом (ПД), зокрема [14, 22, 30, 32]. Координувальна діяльність симпатичного і парасимпатичного відділів ВНС забезпечує оптимальну адаптацію організму до змін внутрішнього та зовнішнього середовища [30, 32]. Порушення збалансованої симпатичної і парасимпатичної активності, відоме як вегетативна дисфункція, спостерігається у більш ніж половини пацієнтів, яких лікують діалізою нирковою замісною терапією (НЗТ), та є причиною смерті близько чверті хворих [8, 11, 31].

Зміни у діяльності автономної нервової системи відіграють значну роль у формуванні порушень вуглеводного та ліпідного обміну, що має важливе значення для хворих, які лікуються ПД [2, 12, 19]. Адже щоденне додаткове навантаження 100—300 г глюкози, яка є складовою розчинів для постійного амбулаторного ПД (ПАПД), призводить до структурних та функціональних змін очеревини, які з часом спричиняють зниження або втрату перитонеальною мембраною ультрафільтраційної здатності та прогресування зазначених метаболічних порушень [12].

Вегетативна дисфункція передуює вуглеводним і ліпідним порушенням та відображує реакцію організму на екзо- та ендогенні впливи, забезпечуючи реалізацію адаптаційних реакцій [4, 24]. Регулювання серцевого ритму та індукція його змін у фізіологічних умовах здійснюється за допомогою моду-

© Н. М. Степанова, О. В. Аблогіна, І. О. Дудар, О. М. Лобода,
Н. К. Свиридова, Ю. В. Пономаренко, Е. К. Красюк,
М. О. Колесник, 2015

лювального впливу вегетативної та центральної нервової системи, низки гуморально-метаболических і рефлекторних взаємодій [1, 16].

В останнє десятиріччя дослідження варіабельності серцевого ритму (BCP) використовують як неінвазивний клінічний інструмент для кількісної оцінки показників вегетативної активності, які розглядають як інтегральні показники процесів регуляції організму [10, 14, 27]. BCP зумовлена впливами на серце ВНС, медіатори якої змінюють електролітні співвідношення та електрофізіологічні властивості клітин міокарда [14]. Низькочастотні коливання (LF; 0,04—0,15 Гц) ритму серця відображують зміни симпатичної нервової діяльності, тоді як високочастотні (HF; 0,15—0,4 Гц) модулюються насамперед парасимпатичною нервовою активністю [7, 27].

Визначенню BCP у хворих на ХХН III—V стадії присвячено багато досліджень, у більшості з яких виявлено суттєві зміни показників BCP та їх важливе прогностичне значення [3, 10, 17, 23, 27, 33]. Результати нещодавно проведеного багатоцентрового проспективного когортного дослідження свідчать про клінічну значущість показників BCP у хворих на ХХН: низьке значення LF та величини співвідношення LF/HF (< 2,5) були незалежно асоційовані з високим ризиком виникнення серцево-судинних подій та смерті у цієї категорії хворих [28].

Кількість досліджень BCP у пацієнтів, яких лікують НЗТ, значно менша. Вони проведені переважно за участю хворих, які перебувають на гемодіалізі [3, 10, 23, 27, 33—35]. Так, Y. Tong та співавт. продемонстрували значне порушення вегетативної регуляції серцево-судинної функції у таких пацієнтів: гіперактивація симпатичної нервової системи (СНС) прямо пропорційно корелювала зі швидкістю ультрафільтрації під час гемодіалізу та обернено пропорційно — з тижневим кліренсом сечовини (Kt/V), що свідчило про вплив діалізної сесії на параметри BCP [23].

Дослідженню впливу ПД на показники BCP присвячено поодинокі роботи, в яких виявлено зв'язок порушень балансу симпатичної і парасимпатичної ланок ВНС з рівнем резидуальної функції нирок, артеріальним тиском (АТ) та застосуванням ПД-розчинів з низьким вмістом глюкози (або розчину ікодекстрин — без вмісту глюкози) [9, 12, 15, 18]. Стан вегетативної регуляції серцевої діяльності у цих пацієнтів та вплив на нього резидуальної функції нирок мало досліджено. Немає даних щодо зв'язку між адекватністю ПД та показниками BCP.

Мета роботи — вивчити показники вегетативної регуляції серцевого ритму в пацієнтів, які лікуються за допомогою ПД, та їх прогностичне значення для виживання методу ПД.

Матеріали і методи

Проведено проспективне обсерваційне дослідження за участю 44 хворих на ХХН V стадії, яких

лікували в ДУ «Інститут нефрології НАМН України» та Київському міському науково-практичному центрі нефрології та гемодіалізу в період із січня 2009 р. до травня 2015 р. Критерії залучення пацієнтів у дослідження:

- вік хворих — 18—75 років;
- тривалість лікування ПД — не менше ніж 3 міс;
- наявність письмової інформованої згоди пацієнта на участь у дослідженні.

Критерії вилучення:

- госпіталізація з будь-якої причини протягом місяця, який передував дослідженню;
- перенесений за останні 3 міс ПД-асоційований перитоніт;
- наявність новоутворень будь-якої локалізації.

Дослідження було схвалене комітетом з біоетики ДУ «Інститут нефрології НАМН України».

Серед обстежених — 31 (70,5%) чоловік та 13 (29,5%) жінок. Вік хворих — від 24 до 72 років, у середньому ($50,8 \pm 12,5$) року. Середня тривалість лікування ПД — 28 (16,5—37,0) міс. Більшість із хворих (41 (93%)) лікувалися ПАПД, решта — автоматизованим перитонеальним діалізом (АПД). ПАПД здійснювали розчином для ПД із вмістом глюкози моногідрату 1,36% і 2,27% у подвійних мішках по 2,0 л. П'ять (26%) пацієнтів отримували на ніч біосумісний розчин для ПД з ікодекстрином. Лікування АПД проводили за допомогою

Т а б л и ц я 1
Характеристика пацієнтів

Показник	Значення
Чоловіки/жінки, %	70,5/29,5
Вік, роки	48,9 ± 13,2
Тривалість лікування перитонеальним діалізом, міс	29 (18,5—37,0)
ПАПД/АПД, %	93/7
ЦД, %	18
Індекс коморбідності Чарлсона, бали	5,57 ± 1,5
Індекс маси тіла, кг/м ²	27,4 ± 3,9
Діурез, мл	750 (400—1200)
Холестерин, ммоль/л	5,2 ± 1,2
Гемоглобін, г/л	106,7 ± 19,6
Систолічний АТ, мм рт. ст.	137 ± 14,2
Діастолічний АТ, мм рт. ст.	82 ± 11,9
Феритин, нг/мл	548 (368,5—842,8)
Альбумін, г/л	36,8 ± 13,2
Kt/V загальний	1,78 (1,62—2,54)
Середня ультрафільтрація, мл	600 (400—830)
Кліренс креатиніну, л/тиж	58,2 ± 17,7
Ікодекстрин, %	11,4

циклера та розчинів для діалізу з концентрацією глюкози 1,36 % і 2,27 % у 5-літрових мішках.

За нозологічною основою ХХН розподіл хворих був таким: 37 (84 %) мали недіабетичне ураження нирок, 8 (18 %) — цукровий діабет (ЦД) 1 та 2 типу (4 та 3 відповідно). Групи хворих не відрізнялися за середнім віком і тривалістю захворювання ((50,6 ± 10,8) та (47,6 ± 11,3) року (p = 0,51) і 29 (15,1—41,3) та 27,3 (13,7—36,05) міс (p = 0,36)). Дані щодо клінічної характеристики пацієнтів наведено в табл. 1.

Дослідження ВСР здійснювали відповідно до стандартів Робочої групи Європейського товариства кардіологів і Північноамериканського товариства зі стимуляції та електрофізіології на багатифункціональному комплексі для нейрофізіологічних досліджень «Нейрон-Спектр-4/ВП», програма аналізу «Поліспектр». Проводили аналіз фонового запису електрокардіограми (ЕКГ) та запис ЕКГ активної ортостатичної проби за винятком першої хвилини перехідного періоду ортостаза. Оцінювали спектральні та часові характеристики ВСР (табл. 2).

До групи контролю залучено 15 умовно здорових осіб, порівнянних за віком та співвідношенням статей.

Адекватність ПД оцінювали за концентрацією сечовини і креатиніну в плазмі крові, діалізаті та сечі, зібраних за добу. Використовували біохімічний аналізатор Flexor junior (Нідерланди). Дослідження виконували у клініко-діагностичній лабораторії ДУ «Інститут нефрології НАМН України» (свідоцтво про атестацію № ПТ 150/14, видане 28.04.2014 р., чинне до 27.04.2018 р.). За зазначеними показниками визначали тижневий кліренс креатиніну, розрахований на одиницю площі поверхні тіла, діалізний (dKt/V), ренальний (rKt/V) та загальний тижневий кліренс сечовини (Kt/V) [26]. Об'єм розподілу сечовини (V) розраховували за формулою Watson.

Під час аналізу виживаності методу ПД неспроможним вважали метод у таких випадках:

- смерть пацієнта;
- переведення на лікування іншими видами НЗТ;
- недостатня доза ПД (Kt/V < 1,7);
- неефективність ПД.

Т а б л и ц я 2

Показники варіабельності серцевого ритму (адаптовано з [7, 26])

Показник	Фізіологічна інтерпретація
Часові	
SDNN, мс ²	Сумарний показник варіабельності величини інтервалів RR
	Відображує як тривалі, так і короткострокові коливання ВСР, тобто є сумарним показником ВСР; зменшення величини показника свідчить про активацію симпатичної ланки ВНС та є предиктором раптової серцевої смерті
RMSSD, мс ²	Квадратний корінь із суми різниць послідовного ряду кардіоінтервалів
	Маркер активності парасимпатичної ланки серцевої регуляції
pNN50, %	Відсоток пар послідовних інтервалів RR, різниця між якими перевищує 50 мс
	Показник ступеня переважання активності парасимпатичної ланки регуляції над симпатичною
CV, %	Коефіцієнт варіації повного масиву кардіоінтервалів, розраховують за формулою CV = SDNN/RRNN · 100 %
	Нормований показник сумарного ефекту регуляції
Спектральні, частотні	
TP, мс ²	Загальна потужність спектра ВСР
	Міра потужності впливів нейрогуморальної регуляції
LF, %	Потужність спектра середньочастотного компонента ВСР у діапазоні від 0,05 до 0,15 Гц, % від сумарної потужності коливань
	Відносний рівень активності вазомоторного центру; відображує переважно активність симпатичної і частково парасимпатичної ланок регуляції ВНС
VLF, %	Потужність спектра низькочастотного компонента ВСР у діапазоні, нижчому за 0,05 Гц, % від сумарної потужності коливань
	Відносний рівень активності симпатичної ланки регуляції ВНС, також відображує систему терморегуляції, вазомоторну функцію та активність ренін-ангіотензинової системи; є чутливим індикатором управління метаболічними процесами, який відображує енергодефіцитні стани
HF, %	Потужність спектра високочастотного компонента ВСР у діапазоні від 0,16 до 0,4 Гц, % від сумарної потужності коливань
	Відносний рівень активності парасимпатичної ланки регуляції; значення потужності ≥ 50 % від сумарної потужності спектра свідчить про домінування парасимпатичних впливів на серцево-судинну систему
LF/HF	Співвідношення низько- і високочастотних компонентів
	Відображує баланс симпатичної і парасимпатичної ланок ВНС

Дані щодо спроможності методу ПД та причин неефективності ПД наведено в табл. 4.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою програм Statistica 10,0 for Windows та MedCalc. Нормальність розподілу даних перевіряли за допомогою критерію Шапіро–Уїлка. У разі розподілу, відмінного від нормального, дані наведено у вигляді медіани (Me) та міжквартильного розмаху (Q25—Q75). Для їх порівняння використовували критерій Манна—Уїтні (U). Показники з нормальним розподілом наведено у вигляді середньоарифметичного значення (M) та стандартного квадратичного відхилення (SD). Для їх порівняння застосовували t-критерій Стьюдента.

Таблиця 3
Клінічний статус обстежених пацієнтів

Статус пацієнтів	Кількість
Адекватний перитонеальний діаліз	28 (63,6%)
Неспроможний перитонеальний діаліз	16 (36,4%)
Переведено на гемодіаліз	3 (6,8%)
Трансплантація нирки	1 (2,3%)
Померло	4 (9%)

Таблиця 4
Причини неефективності перитонеального діалізу

Причина неефективності	Кількість
Недостатня доза перитонеального діалізу	7 (43,7%)
Недостатня ультрафільтрація	5 (31,2%)
Перитоніт, пов'язаний із проведенням перитонеального діалізу	3 (18,7%)
Тунельна інфекція	1 (6,2%)

Таблиця 5
Показники варіабельності серцевого ритму у хворих, які лікуються перитонеальним діалізом

Показник	Фоновий запис			Ортостатична проба		
	Контрольна група (n = 15)	Основна група (n = 44)	p	Контрольна група (n = 15)	Основна група (n = 44)	p
SDNN, мс ²	58 (42—71)	26 (17,5—28,6)	< 0,0001	44 (40—57)	73 (36—114)	0,09
pNN50, %	24 (10,0—50,5)	39,2 (0—21)	0,005	14,5 (9,3—15,6)	33,4 (1,3—32,9)	0,003
RMSSD, мс ²	50 (44,9—56,0)	19 (6,7—43,0)	0,0004	33 (19,0—44,7)	63 (42—83)	0,01
CV, %	5,08 (3,0—9,9)	2,5 (2,2—3,5)	0,0003	6,5 (5,0—7,2)	7,2 (4,5—7,5)	0,2
TP, мс ²	3790 (2927—4711)	533 (447—1534)	< 0,0001	2890 (2634—4121)	1088 (903—4598)	< 0,001
HF, %	39 (31—59)	30,8 (11,0—68,5)	< 0,0001	19,7 (14—29)	32,6 (6,6—36,5)	< 0,001
LF, %	32 (26—45)	19,2 (15,8—24,8)	0,003	48,6 (44,0—57,3)	23,4 (7,6—35,8)	0,004
VLF, %	32 (29—40)	37 (30—53)	0,04	52,1 (26,3—65,7)	65,2 (35,1—77,7)	0,03
LF/HF	0,83 (0,58—0,94)	1,43 (0,9—2,1)	0,3	1,57 (0,25—4,30)	0,97 (0,70—1,18)	0,23

Достовірність кореляційного зв'язку визначали за допомогою рангового коефіцієнта Пірсона (r). Асоціативний зв'язок оцінювали за допомогою показника Спірмена (ρ) [6].

Криві виживання методики ПД будували за методом Каплана—Мейєра, порівнювали за допомогою лог-рангового критерію. Кінцевою точкою спостереження вважали статус пацієнта (адекватний ПД, неспроможний ПД) [5].

Результати

Аналіз часових параметрів ритмограми пацієнтів під час фонового запису виявив зниження величини показників SDNN та RMSSD порівняно з такими контрольної групи ($p < 0,0001$ та $p = 0,0004$ відповідно) (табл. 5). Ці зміни відображують фонове зниження інтегрального впливу вегетативних механізмів регуляції на синусовий ритм і парасимпатичну активність.

Результати активної ортостатичної проби свідчили про збільшення сумарної дії симпатичного та парасимпатичного впливу на автоматизм синусового вузла під час переходу з горизонтального у вертикальне положення.

Активність симпатичної ланки ВНС можна оцінити насамперед за ступенем гальмування автономного контуру регуляції, за який відповідальна парасимпатична ланка [6]: сумарний ефект вегетативної регуляції кровообігу, який характеризує показник CV, був достовірно зниженим порівняно з фоновим записом контрольної групи ($p = 0,003$). На нашу думку, зниження величини CV зумовлено гіперактивацією симпатичної регуляції, що призводить до майже повного пригнічення автономного контуру. Цей факт підтверджують результати аналізу спектральних показників ВСР. Під час фонового запису спостерігали виражене зниження загальної потужності спектра нейрогуморальної регуляції (TP) ($p = 0,0002$), що свідчило про зниження сумар-

ного впливу всіх спектральних компонентів на синусовий ритм, виснаженість регуляторних механізмів і недостатність адаптаційно-захисного впливу *n. vagus* на серце. Аналіз структури спектра нейрогуморальної регуляції виявив схожу закономірність: зниження потужності високочастотного компонента (HF) ($p < 0,0001$), який відображає фонову парасимпатичну активність та підвищення потужності низькочастотних хвиль (VLF) ($p = 0,04$). Величина коефіцієнта LF/HF також свідчила про відносне переважання симпатичного тону над парасимпатичним у хворих, хоча достовірно не відрізнялася від такої контрольної групи.

На підвищену активність СНС у обстежених пацієнтів також вказувало переважання VLF над HF (52,1 і 30,8% відповідно). Високе (порівняно з контрольним показником) значення VLF можна пояснити порушенням вуглеводного обміну хворих, які лікуються ПД. Адже домінування низькочастотного компонента ВСП є чутливим індикатором управління метаболічними процесами та свідчить про гіперадаптивну реакцію організму [2, 5].

Ортогнатична проба продемонструвала зростання всіх спектральних показників ВСП у пацієнтів, які лікуються ПД, на тлі зниженої загальної потужності серцевого ритму (див. табл. 3). Величина симпато-парасимпатичного співвідношення (LF/HF) під час зміни положення тіла збільшувалася у контрольній групі (з 0,83 (0,58—0,94) до 1,43 (0,9—2,1)) та знижувалася — в основній (з 1,57 (0,25—4,3) до 0,97 (0,7—1,18)), однак зміни були недостовірними.

Привертає увагу факт відсутності достовірної різниці між показниками, отриманими під час фонових записів ВСП у пацієнтів, які лікуються ПД, залежно від наявності ЦД (табл. 6).

Таблиця 6

Показники фонових записів варіабельності серцевого ритму у хворих, які перебувають на перитонеальному діалізі, залежно від наявності цукрового діабету

Показник	Недіабетичне ураження нирок (n = 36)	Цукровий діабет (n = 8)	p
SDNN, мс ²	22 (17,6—26,2)	17,5 (10—31)	0,48
pNN50, %	0,83 (0—1,26)	0,46 (0—5,8)	0,98
RMSSD, мс ²	17,7 (7,7—29,7)	6 (4—43)	0,56
CV, %	2,5 (2,2—3,1)	2,4 (1,3—2,9)	0,21
TP, мс ²	537 (484—897)	410 (206—806)	0,16
HF, %	23,7 (11—57)	5 (4,6—66,5)	0,48
LF, %	23,3 (15,8—23,5)	15,8 (11,6—37,3)	0,55
VLF, %	49,8 (31,6—65,7)	58,1 (15,7—60,0)	0,79
LF/HF	2,1 (0,32—4,30)	3,8 (0,23—8,08)	0,86

Наступним етапом роботи був аналіз взаємозв'язку ВСП з показниками адекватності ПД. Установлено, що коефіцієнт варіації (CV) прямо пропорційно залежав від статусу резидуальної функції нирок ($r = +0,53$; $p < 0,0001$), що повністю узгоджується з даними літератури, адже гіперактивація СНС спричиняє звуження судин, зменшення фільтрації та зменшення діурезу [15, 25]. Отже, що активнішим був вплив парасимпатичної ланки ВНС на серцеву діяльність хворого, то вищим був рівень діурезу (рис. 1).

У хворих з недостатньою дозою діалізу ($Kt/V < 1,7$) спостерігали достовірно вищу активність симпатичної регуляції серцевої діяльності, про що свідчило зменшення величини SDNN (53,5 (28,5—73) і 121 (72—195), $p = 0,001$).

Що нижчим був сумарний показник варіабельності величин інтервалів RR, то нижчим був тижневий кліренс сечовини ($p = 0,0001$) (рис. 2).

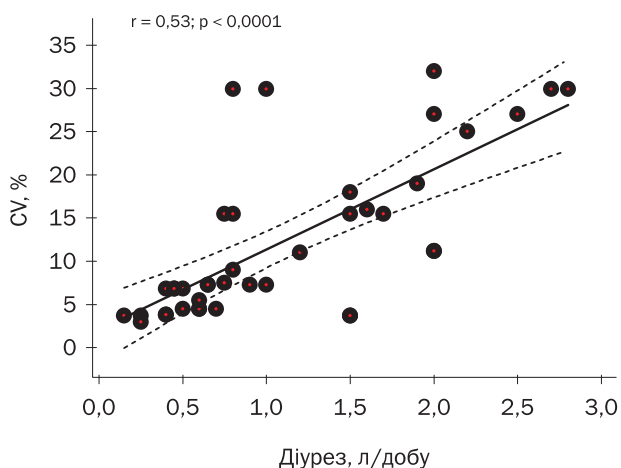


Рис. 1. Взаємозв'язок коефіцієнта варіації з рівнем діурезу в пацієнтів, які перебувають на перитонеальному діалізі

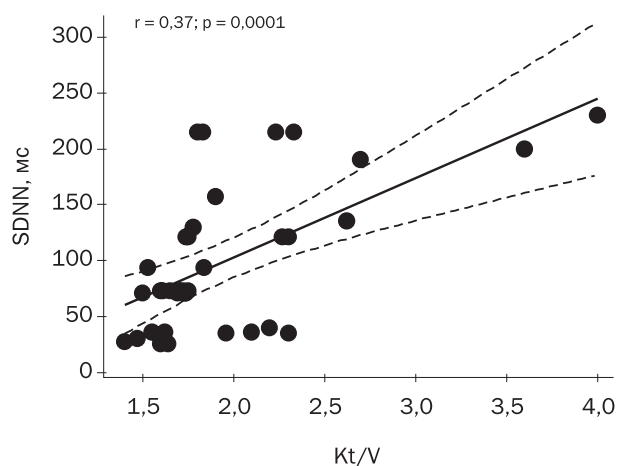


Рис. 2. Кореляційний зв'язок між величиною SDNN та дозою перитонеального діалізу

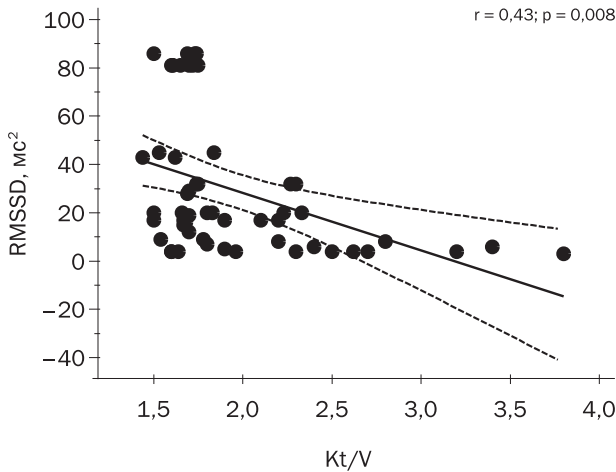


Рис. 3. Кореляційний зв'язок між RMSSD та дозою перитонеального діалізу

Активність парасимпатичної ланки ВНС як за часовими (RMSSD, CV), так і за спектральними показниками ВСП (HF) мала помірний обернено пропорційний кореляційний зв'язок з показником Kt/V ($r = -0,43$, $p = 0,008$; $r = -0,36$, $p = 0,006$; $r = -0,37$, $p = 0,005$ відповідно). Що вищим був рівень парасимпатичного впливу на серцеву діяльність, то нижчою була величина Kt/V (рис. 3).

Показник LF, який відображує відносну активність вазомоторного центру, мав прямо пропорційний кореляційний зв'язок з тижневим кліренсом креатиніну у хворих ($r = +0,53$; $p = 0,008$). Що потужнішою була регуляція судинного тону, то вищим був показник кліренсу креатиніну (рис. 4).

Таким чином, за результатами аналізу часових та спектральних характеристик ВСП у пацієнтів, які лікуються ПД, виявлено гіперактивацію симпатич-

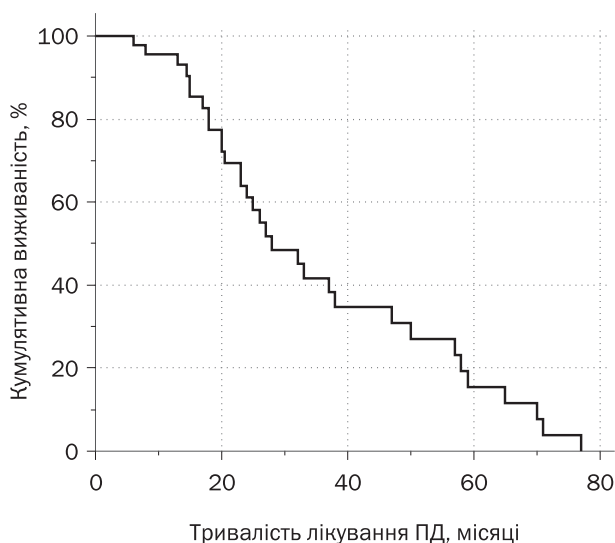


Рис. 5. Кумулятивна виживаність методу перитонеального діалізу за період спостереження

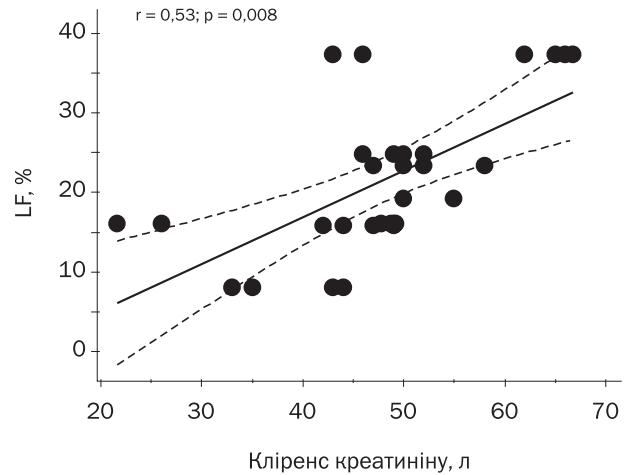


Рис. 4. Кореляційний зв'язок між LF та тижневим кліренсом креатиніну

ної нервової системи і значне гальмування активності парасимпатичної ланки ВНС. Послаблення парасимпатичних впливів і відносно переважання середньо- та низькочастотних хвиль за зниженої потужності загального спектра ВСП, імовірно, можна пояснити як виснаженням стовбурових вагусних, так і центральних нейрогуморальних регуляторних механізмів.

Вираженість вегетативної дисфункції мала достовірний взаємозв'язок з показниками адекватності ПД: як послаблення тонічних впливів парасимпатичної нервової системи, так і підвищення симпатичної активації асоціювалося з неадекватним ПД.

Аналіз виживаності методики ПД за 6,5 року спостереження виявив, що середня тривалість адекватного лікування становила ($36,3 \pm 3,5$) міс (95 % довірчий інтервал (ДІ) 29,3—43,2 міс), 5-річна кумулятивна виживаність ПД — лише 18 % (рис. 5).

Тривалість збереження адекватності діалізу достовірно залежала від активності симпатичної ланки ВНС за показниками VLF та CV. Так, у разі підвищення VLF понад 30 % щодо мінімальних середніх показників фоновому запису ВСП у контрольній групі середня тривалість адекватного лікування ПД становила ($21,8 \pm 2,0$) міс (95 % ДІ 17,8—25,9 міс), тоді як у хворих з нормальними значеннями відносного рівня симпатичної активності ($VLF < 30\%$) — ($46,5 \pm 5,2$) міс (95 % ДІ 36,4—56,6 міс, $p = 0,0001$) (рис. 6).

Схожу залежність зафіксовано і за результатами аналізу виживаності методики залежно від сумарного ефекту вегетативної регуляції кровообігу. У разі пригнічення автономного контуру регуляції ВНС ($CV \geq 3\%$) середня тривалість виживання методики ПД становила ($29,6 \pm 3,8$) міс (95 % ДІ 22—37 міс), тоді як у разі $CV \geq 3\%$ — ($39 \pm 4,6$) міс (95 % ДІ 28—48 міс, $p = 0,01$) (рис. 7).

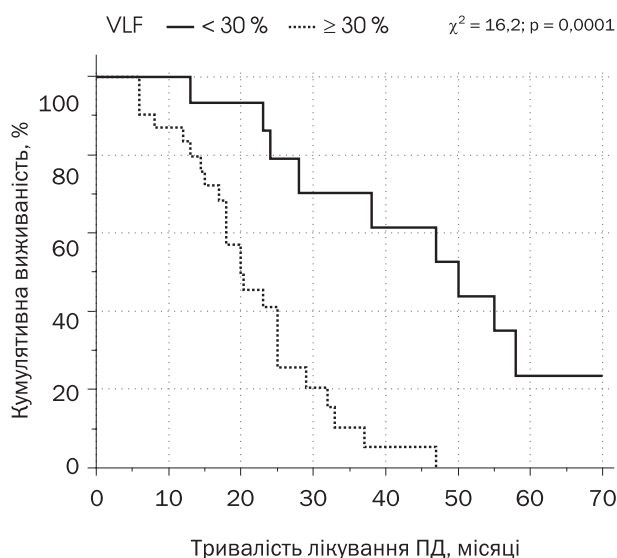


Рис. 6. Кумулятивна виживаність методу перитонеального діалізу залежно від значення відносного рівня активності симпатичної ланки регуляції вегетативної нервової системи

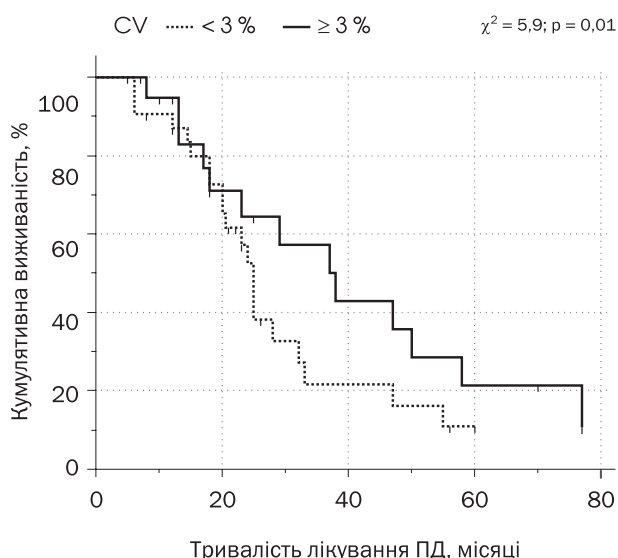


Рис. 7. Кумулятивна виживаність методу перитонеального діалізу залежно від сумарного ефекту вегетативної регуляції кровообігу

Обговорення

Дослідженню ВНС за показниками ВСП у хворих на ХХН присвячено багато робіт. Ще у середині 1980-х отримано перші докази надмірної активації СНС у хворих на ХХН V стадії [16]. Про це свідчило збільшення концентрації катехоламінів у плазмі у поєднанні з вираженим гіпотензивним ефектом при застосуванні клонідину гідрохлориду [16]. Нині очевидно, що зменшення потужності ВСП є незалежним предиктором виникнення раптової серцевої смерті та інших серцево-судинних подій як у загальній популяції, так і у хворих на ХХН, які лікуються ПД [14, 21, 26]. Низька потужність ВСП достовірно пов'язана з декількома традиційними і нетрадиційними чинниками ризику серцево-судинних захворювань (старший вік, жіноча стать, ЦД, низький рівень альбуміну, високий вміст фосфору та С-реактивного протеїну в крові, недостатня ультрафільтрація) [16, 20, 21].

У нещодавно проведеному дослідженні оцінено ВСП у 50 хворих на ХХН IV стадії з діабетичним і недіабетичним ураженням нирок. На відміну від наших результатів автори виявили достовірно нижчу потужність ВСП у хворих на ЦД [13]. Зрозуміло, що наявність ЦД не може не впливати на потужність ВСП. Імовірно, отримані нами результати пояснюються саме незначною кількістю пацієнтів із ЦД, залучених у дослідження. З іншого боку, неодноразово продемонстровано негативний вплив розчинів для ПД з високим вмістом продуктів деградації глюкози на АТ, ультрафільтрацію, масу міокарда лівого шлуночка серця та ступінь перитонеального і системного запалення, тобто на всі фактори, які впливають на ВСП [12, 33, 36].

Отже, відсутність відмінностей показників, отриманих під час фонового запису ВСП, у пацієнтів з ЦД та без нього, які лікуються ПД, може бути зумовлена як малою вибіркою, так і ідентичними наслідками ПД, пов'язаними із застосуванням глюкозовмісних розчинів.

За результатами нашого дослідження, симпатична гіперактивність обернено пропорційно корелює з адекватністю ПД, що повністю узгоджується з даними досліджень за участю пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі [23, 27, 28, 33, 34]. Проте неспроможність методу ПД зумовлена насамперед втратою транспортних функцій очеревини, що не враховували під час аналізу.

Іншими обмеженнями нашого дослідження були відсутність можливості проаналізувати вплив застосування АПД та ікодекстрину на показники ВСП через малу вибірку; залучення пацієнтів, які отримували розчини для ПД з концентрацією глюкози від 1,36 до 3,86%; неврахування багатьох змінних, які можуть впливати на вегетативну реакцію (повсякденна діяльність хворого та його настрій у момент дослідження, стан довкілля, застосування лікарських засобів тощо). Крім того, це обсерваційне дослідження, тому будь-які виявлені асоціації остаточно не доводять причинно-наслідковий зв'язок, тобто ми не можемо стверджувати, що вегетативна дисфункція впливає на адекватність ПД чи навпаки — неадекватний діаліз спричиняє гіперактивацію СНС. Не відомо, чи можна розглядати отримані результати як реакцію на метаболічний стрес. Подальші проспективні дослідження слід присвятити уточненню саме цих гіпотез.

Наше дослідження є першим детальним аналізом ВСР у пацієнтів, які лікуються ПД, в Україні та одним із небагатьох у світі. Результати роботи можна узагальнити так: у хворих, які лікуються ПД, спостерігається зсув вегетативного балансу в бік симпатичної ланки ВНС на тлі зниження загальної потужності серцевого ритму та парасимпатичної недостатності; гіперактивність СНС достовірно асоціюється зі зниженням адекватності ПД та зменшує виживання методу. Отримані результати свідчать про можливість використання ВСР не лише як методики прогнозування серцево-судинних подій, а і як інструменту для визначення предикторів кращого виживання методу ПД та виживання пацієнтів.

Висновки

Стан вегетативної регуляції серцевого ритму пацієнтів, які лікуються перитонеальним діалізом, характеризується надмірною активацією симпатичної ланки вегетативної нервової системи та периферичною парасимпатичною недостатністю на

тлі вираженого зниження сумарного впливу всіх компонентів варіабельності серцевого ритму на синусовий ритм.

Показники варіабельності серцевого ритму в пацієнтів з недіабетичним ураженням нирок, які лікуються перитонеальним діалізом, та у хворих на цукровий діабет ідентичні.

Активність симпатичної регуляції серцевої діяльності у пацієнтів, які лікуються перитонеальним діалізом, є достовірно вищою у разі неадекватного діалізу (загальний тижневий кліренс сечовини менше ніж 1,7). Як пригнічення тонічних впливів парасимпатичної нервової системи, так і підвищення симпатичної активації асоціювалося з неадекватним перитонеальним діалізом.

Тривалість виживання методу перитонеального діалізу достовірно залежала від активності симпатичної ланки вегетативної нервової системи. Предикторами кращої виживаності є потужність спектра низькочастотного компонента 30% та більше і коефіцієнт варіації 3% та більше.

Література

- Абрагамович О. О., Черкас А. П., Абрагамович У. О. та ін. Варіабельність серцевого ритму: фізіологічні основи, клінічне значення, особливості у хворих на виразкову хворобу до та після резекції шлунка / За заг. ред. О. О. Абрагамовича. — Львів: Львів. нац. мед. ун-т ім. Данила Галицького, 2014. — 119 с.
- Адайкин В. А., Еськов В. М., Добрынина І. Ю. и др. Оценка хаотичной динамики параметров вектора состояния организма человека с нарушениями углеводного обмена // ВММТ. — 2007. — № 3. — С. 17—19.
- Лобода О. М., Дудар І. О., Гончар Ю. І. Варіабельність серцевого ритму у хворих, які лікуються гемодіалізом // Укр. журн. нефрол. та діалізу. — 2013. — № 2(38). — С. 37—39.
- Морозова О. Г. Вегетативные дисфункции в общесоматической практике // Здоров'я України. — 2008. — № 3. — С. 51—52.
- Научная библиотека КиберЛенинка. — Режим доступу: <http://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-haotichnoy-dinamiki-parametrov-vektora-sostoyaniya-organizma-cheloveka-s-narusheniyami-uglevodnogo-obmena-1#ixzz3cHOLbF7N>
- Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica. — М.: Медиасфера, 2003. — 312 с.
- Яблунчанский Н. И., Мартыненко А. В. Вариабельность сердечного ритма в помощь практическому врачу. — Харьков, 2010. — 131 с.
- Battipaglia I., Scalone G., Macchione A. et al. Association of heart rate variability with arrhythmic events in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia // Circ. J. — 2012. — Vol. 76. — P. 618—623.
- Brotman D. J., Bash L. D., Qayyum R. et al. Heart rate variability predicts ESRD and CKD-related hospitalization // J. Am. Soc. Nephrol. — 2010. — Vol. 21, N 9. — P. 1560—1570.
- Chandra P., Sands R. L., Gillespie B. W. et al. Predictors of heart rate variability and its prognostic significance in chronic kidney disease // Nephrol. Dial. Transplant. — 2012. — Vol. 27. — P. 700—709.
- Chrapko B., Grzebalska A., Nocuń A. et al. Cardiac sympathetic hyperactivity in chronic kidney disease — a comparison between haemodialysis and peritoneal dialysis patients // Nucl. Med. Rev. Cent. East Eur. — 2014. — Vol. 17 (2). — P. 75—82.
- Christensen J. H. Cardiac autonomic dysfunction in hemodialysis patients assessed by heart rate variability // Minerva Urol. Nefrol. — 2012. — Vol. 64 (3). — P. 191—198.
- Haensel A., Mills P. J., Nelesen R. A. et al. The relationship between heart rate variability and inflammatory markers in cardiovascular diseases // Psychoneuroendocrinol. — 2008. — Vol. 33. — P. 1305—1312.
- John S. G., Selby N. M., McIntyre C. W. Effects of peritoneal dialysis fluid biocompatibility on baroreflex sensitivity // Kidney Int. Suppl. — 2008. — Vol. 108. — P. S119—124.
- Li L. X., Tang W., Chen B. J., Wang T. Cross-sectional study of relation between blood pressure and heart rate variability in patients with peritoneal dialysis // Beijing Da Xue Xue Bao. — 2011. — Vol. 43 (6). — P. 849—854.
- Loboda O. M., Dudar I. O., Gonchar Y. I. et al. Heart rate variability in patients with chronic kidney disease st. III—IV // Сб. тез. III Конгресса нефрологов новых независимых государств, 25—27 сентября 2014 г. — 2014. — С. 63—65.
- Masuo K., Lambert G. W., Esler M. D. et al. The role of sympathetic nervous activity in renal injury and end-stage renal disease // Hypertens. Res. — 2010. — Vol. 33. — P. 521—528.
- Matsushita K., van der Velde M., Astor B. S. et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis // Lancet. — 2010. — Vol. 375, N 9731. — P. 2073—2081.
- Mylonopoulou M., Tentolouris N., Antonopoulos S. et al. Heart rate variability in advanced chronic kidney disease with or without diabetes: midterm effects of the initiation of chronic hemodialysis therapy // Nephrol. Dial. Transplant. — 2010. — Vol. 5. — P. 3749—3754.
- Oikawa K., Ishihara R., Maeda T. et al. Prognostic value of heart rate variability in patients with renal failure on hemodialysis // Int. J. Cardiol. — 2009. — Vol. 131. — P. 370—377.
- Orihuela O., de Jesús Ventura M., Ávila-Díaz M. et al. Effect of icodextrin on heart rate variability in diabetic patients on peritoneal dialysis // Perit. Dial. Int. — 2014. — Vol. 34 (1). — P. 57—63.

23. Pei J., Tang W., Li L.-X. et al. The study of spectral analysis of heart rate variability in different blood pressure types in euvoletic peritoneal dialysis patients // *Ren Fail.* — 2012. — Vol. 34(6). — P. 722—726.
24. Ramírez B. V., Bustamante Gómez P. A. Uraemic neuropathy: A review // *Int. J. Gen. Mol. Biol.* — 2012. — Vol. 3(11). — P. 155—160.
25. Ranpuria R., HRV Hal M., Chan C. T., Unruh M. Heart rate variability (HRV) in kidney failure: measurement and consequences of reduced // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2008. — Vol. 23(2). — P. 444—449.
26. Ronco C., Crepaldi C., Cruz Dinna N. Peritoneal dialysis: From basic concepts to clinical excellence. — Karger Medical and Scientific Publishers, 2009. — 328 p.
27. Roumelioti M. — E., Ranpuria R., Hall M. et al. Abnormal nocturnal heart rate variability response among chronic kidney disease and dialysis patients during wakefulness and sleep // *Nephrol. Dialysis Transplantat.* — 2010. — Vol. 25(11). — P. 3733—3741.
28. Rubinger D., Revis N., Pollak A. et al. Predictors of haemodynamic instability and heart rate variability during haemodialysis // *Nephrol Dial Transplant.* — 2004. — Vol. 19. — P. 2053—2060.
29. Rucker D., Tonelli M. Cardiovascular risk and management in chronic kidney disease // *Nat. Rev. Nephrol.* — 2009. — Vol. 5, N 5. — P. 287—296.
30. Schlaich M. P. Sympathetic activation in chronic kidney disease: Out of the shadow // *Hypertension.* — 2011. — Vol. 57. — P. 683—685.
31. Sezis Demirci V., Demirci C., Ozdogan O. et al. Relations between malnutrition–inflammation–atherosclerosis and volume status. The usefulness of bioimpedance analysis in peritoneal dialysis patients // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2011. — Vol. 26. — P. 1708—1716.
32. Stenvinkel P., Carrero J. J. et al. Emerging biomarkers for evaluating cardiovascular risk in the chronic kidney disease patient: how do new pieces fit into the uremic puzzle? // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* — 2008. — Vol. 3, N 2. — P. 505—521.
33. Tang W., Li L.-X., Pei J., Wang T. Heart rate variability in peritoneal dialysis patients: What is the role of residual renal function? // *Blood Purif.* — 2012. — Vol. 34. — P. 58—66.
34. Tong Y., Wang Q., Hou Z., Sun J. Impact of ultrafiltration rate on heart rate variability parameters // *Dial. Transplant.* — 2009. — Vol. 38. — P. 24—29.
35. Tong Y. Q., Hou H. M. Alteration of heart rate variability parameters in nondiabetic hemodialysis patients // *Am. J. Nephrol.* — 2007. — Vol. 27. — P. 63—69.
36. Vink E. E., de Jager R. L., Blankestijn P. J. Sympathetic hyperactivity in chronic kidney disease: Pathophysiology and (new) treatment options // *Cur. Hypertens. Rep.* — 2013. — Vol. 15, N 2. — P. 95—101.

Н. М. СТЕПАНОВА¹, Е. В. АБЛОГИНА¹, И. А. ДУДАРЬ¹,
Е. Н. ЛОБОДА¹, Н. К. СВИРИДОВА², Ю. В. ПОНОМАРЕНКО²,
Э. К. КРАСЮК³, Н. А. КОЛЕСНИК¹

¹ГУ «Институт нефрологии НАМН Украины», Киев

²Национальная медицинская академия последипломного образования им. П. Л. Шупика МЗ Украины, Киев

³Киевский городской научно-практический центр нефрологии и гемодиализа

Состояние вегетативной регуляции сердечной деятельности у больных, которые лечатся с помощью перитонеального диализа

Цель — изучить показатели вегетативной регуляции сердечного ритма у пациентов, находящихся на перитонеальном диализе (ПД) и их прогностическое значение для выживания метода ПД.

Материалы и методы. Проведено проспективное наблюдательное исследование с участием 44 пациентов с хронической болезнью почек V стадии, находящихся на ПД. Средний возраст больных — $(50,8 \pm 12,5)$ года. Вариабельность сердечного ритма (ВСР) определяли согласно стандартам Рабочей группы Европейского общества кардиологов и Североамериканского общества по стимуляции и электрофизиологии. Адекватность ПД оценивали по недельному клиренсу креатинина и общему недельному клиренсу мочевины.

Результаты. У пациентов, находящихся на ПД, имеет место смещение вегетативного баланса в сторону симпатического звена вегетативной нервной системы на фоне снижения общей мощности сердечного ритма и парасимпатической недостаточности. Гиперактивность симпатической нервной системы достоверно ассоциируется со снижением адекватности ПД и выживания метода.

Выводы. Показатели ВСР можно использовать не только для прогнозирования сердечно-сосудистых событий, но и как предикторы определения выживания метода ПД и выживания пациентов.

Ключевые слова: перитонеальный диализ, вегетативный статус, вариабельность сердечного ритма, адекватность диализа, выживаемость метода.

N. M. STEPANOVA¹, O. V. ABLOGINA¹, I. O. DUDAR¹,
O. M. LOBODA¹, N. K. SVIRIDOVA², Yu. V. PONOMARENKO²,
E. K. KRASIUK³, M. O. KOLESNYK¹

¹SI «Institute of Nephrology NAMS of Ukraine», Kyiv

²P. L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education of Health Ministry of Ukraine, Kyiv

³Kyiv City Research Center of Nephrology and Hemodialysis

The state of cardiac autonomic nervous activity in peritoneal dialysis patients

Objective — to investigate the state of vegetative regulation of cardiac rhythm in peritoneal dialysis (PD) patients and its impact on dialysis adequacy criteria and technique survival.

Methods and subjects. A total of 44 patients with end-stage renal disease treated with PD have been included in a prospective, observational study (average age 50.8 ± 12.5). The research of heart rate variability (HRV) has been carried out under the Standards of Working Group of Cardiac Pacing of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. The dialysis adequacy indices have been evaluated taking into account weekly creatinine clearance and total weekly urea clearance (Kt/V).

Results. The study has stated that the displacement of autonomic balance towards the sympathetic link of autonomic nervous system due to lower total power of the heart rate and the parasympathetic failure are shown in PD patients. The research also has proved that hyperactivity of the sympathetic nervous system was significantly associated with a reduction of the adequacy of PD and reduces of technique survival.

Conclusions. We consider that the achieved results demonstrate the potential of HRV not only for prediction of cardiovascular events, but coincidentally reveal itself as useful instrument to determine the predictors of the best PD technique and the patient's survival.

Key words: peritoneal dialysis, cardiac autonomic nervous activity, heart rate variability, dialysis adequacy, technique survival.