На правах рукописи

Токарева Анастасия Сергеевна

НАРУШЕНИЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ И ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ПАЦИЕНТОВ НА ГЕМОДИАЛИЗЕ И ВОЗМОЖНОСТИ ИХ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ

3.1.18. Внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Самара – 2026

Диссертационная работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Боровкова Наталья Юрьевна – доктор медицинский наук, профессор, заведующий кафедрой терапии и общей врачебной практики ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

Официальные оппоненты:

Казакова Ирина Александровна – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ижевский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра внутренних болезней с курсами лучевых методов диагностики и лечения, военно-полевой терапии, заведующий кафедрой

Ефремова Елена Владимировна – доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ульяновский государственный университет», кафедра терапии и профессиональных болезней, профессор кафедры

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России), г. Санкт-Петербург

Защита диссертации состоится «____» _____ 2026 года в ____.00 часов на заседании диссертационного совета 21.2.061.05 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (443079, г. Самара, пр. К. Маркса, 165 Б).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке (443001, г. Самара, ул. Арцыбушевская, 171) и на сайте (http://www.samsmu.ru/scientists/science/referats/) федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Автореферат разослан «____» _____ 2026 года

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук, доцент **Губарева Ирина Валерьевна**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Несмотря на значительные усилия, направленные на раннее выявление и профилактику хронической болезни почек (ХБП), в последние годы наблюдается неуклонный рост числа пациентов с ХБП 5 стадии, требующей проведения заместительной почечной терапии (ЗПТ). Количество этих пациентов, преимущественно за счет тех, кто получает лечение программным гемодиализом (ГД), постоянно увеличивается – в среднем на 10% в год [Андрусев А.М. и соавт., 2022; Boenink et al., 2025]. Прогресс медицинской науки и техники программного ГД позволил существенно сократить летальность диализной популяции вследствие уремически-ассоциированных состояний. В настоящее время ведущей причиной госпитализаций и гибели больных с ХБП 5 стадии является сердечно-сосудистая патология [Jankowski et al., 2021].

По данным диализных центров, до 95% лиц на гемодиализе имеют артериальную гипертензию (АГ). При этом антигипертензивную терапию получают от 59 до 89% из них, а адекватный контроль АГ имеют лишь 38% [Bansal et al., 2023]. Вместе с тем, целевые уровни артериального давления (АД) у лиц на ГД до настоящего времени обсуждаются. АГ в условиях отсутствия адекватной коррекции является независимым фактором риска гипертрофии левого желудочка, запускающим механизм патологического ремоделирования миокарда ещё на начальных стадиях ХБП. Ремоделирование миокарда приводит к ухудшению его функции, клиническими последствиями которого являются нарушения ритма сердца и прогрессирование хронической сердечной недостаточности [Милованова Л.Ю. и соавт., 2021; Kang et al., 2022].

Прогностическое значение периферического АД хорошо известно. Тем не менее накопленные в настоящее время данные убедительно свидетельствуют, что показатели центрального АД более жестко коррелируют с уровнем риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО), чем АД в плечевой артерии. Показано, что нарушение суточного профиля АД и повышение показателей центрального АД являются независимыми предикторами сердечно-сосудистой смертности у пациентов на гемодиализе, детальное изучение которых представляет всё больший клинический и научный интерес [Иевлев Е.Н., Казакова И.А., 2023; Liu et al., 2022]. Однако, в доступной литературе последних лет можно встретить лишь единичные работы в этом направлении.

До настоящего времени обсуждается применение современных антигипертензивных препаратов у пациентов, получающих программный ГД. В основном, изучались эффективность и безопасность препаратов, блокирующих ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, антагонистов кальция [Kim et al., 2023]. Несмотря на возможности бета-адреноблокаторов (БАБ) в коррекции повышенной активности симпато-адреналовой системы, снижении АД и эффективной профилактике ССО, работы по использованию современных БАБ в лечении

диализной популяции единичны [Tella et al., 2022; Haddiya et al., 2023]. Вместе с тем, механизм действия БАБ на гемодинамику, особенно на центральное АД, у диализных пациентов практически не изучался. Все вышеизложенное определило цель и задачи настоящего исследования.

Степень разработанности темы

Риск сердечно-сосудистых осложнений у пациентов на ГД ассоциирован не только с абсолютными значениями АД, но и с его избыточными колебаниями в течение определенных промежутков времени – высокой вариабельностью [Fan et al., 2025]. Кроме того, для большинства пациентов, получающих лечение программным ГД, характерна специфическая картина изменений АД в течение интрадиализного и междиализного периодов: прогрессирующее увеличение АД между процедурами ЗПТ и его стремительное снижение во время сеанса ГД. Тем не менее, часть диализных пациентов имеет аномальный гемодинамический ответ на ультрафильтрацию с повышением АД во время или сразу после сеанса ГД. Описанное явление известно как интрадиализная гипертензия (ИДГ). Важно отметить, что наличие ИДГ не только усложняет контроль АД, способствует прогрессированию гипертрофии левого желудочка и снижает адекватность ГД у данных лиц, но и является независимым фактором риска общей и сердечно-сосудистой смертности [McAdams et al., 2020]. До настоящего момента предметом дискуссий остаются и патофизиологические механизмы ИДГ и возможности медикаментозной коррекции патологических суточных профилей АД у диализных пациентов.

Цель исследования:

изучить особенности периферического и центрального артериального давления, показатели сосудистой ригидности при артериальной гипертензии у пациентов на гемодиализе, наметить пути терапевтической коррекции нарушений.

Задачи исследования

1. Уточнить параметры периферической и центральной гемодинамики у пациентов на программном гемодиализе.
2. Проанализировать особенности проводимой гипотензивной терапии у данных пациентов в зависимости от диализируемости применяемых препаратов.
3. Оценить частоту интрадиализной гипертензии и выявить факторы риска её развития, в том числе показатели сосудистой ригидности, в диализной популяции.
4. Создать алгоритм оценки риска развития интрадиализной гипертензии у данных пациентов.
5. Оценить возможности влияния высокоселективного бета-адреноблокатора небиволола на периферическую и центральную гемодинамику у пациентов на программном гемодиализе.

Научная новизна исследования

С использованием современных критериев и методов диагностики обследована малоизученная группа пациентов с повышенным риском сердечно-сосудистых событий – пациенты с ХБП 5 стадии, получающие ЗПТ методом программного ГД.

Получены новые данные об особенностях периферической и центральной гемодинамики у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) на программном ГД. Установлена более высокая частота выявления патологических суточных профилей при оценке центрального АД по сравнению с периферическим.

Уточнена взаимосвязь ИДГ с диализируемостью антигипертензивных препаратов, клинико-лабораторными характеристиками пациентов и показателями артериальной ригидности. Разработана комбинированная математическая модель оценки вероятности наличия ИДГ.

Получены новые данные о влиянии терапии небивололом на периферическую и центральную гемодинамику у пациентов на ГД. Показано снижение отдельных показателей центрального АД, его вариабельности и стандартизированной скорости распространения пульсовой волны.

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты настоящего исследования демонстрируют наличие патологических изменений показателей периферической и центральной гемодинамики в популяции диализных пациентов в виде увеличения сосудистой ригидности, частоты интрадиализных сердечно-сосудистых осложнений и патологических профилей вариабельности АД (ВАД). Полученные данные определяют целесообразность проведения пациентам с АГ на программном гемодиализе суточного мониторирования АД с дополнительным исследованием артериальной ригидности и показателей центральной гемодинамики. Все это будет способствовать более точной оценке сердечно-сосудистого риска.

Исследование продемонстрировало, что в формировании ИДГ у больных на гемодиализе с АГ большую роль играет характер проводимой гипотензивной терапии. В терапии АГ у пациентов на ГД небиволол показал эффективность в коррекции показателей центрального АД, высокой вариабельности АД и частоты ИДГ. На основании выявленных детерминант ИДГ разработана программа ЭВМ, позволяющая оценивать риски ИДГ на основании клинических, лабораторных и инструментальных параметров диализной популяции.

Методология и методы диссертационного исследования

Методология диссертационного исследования основана на анализе и обобщении данных отечественной и зарубежной литературы, посвященных особенностям периферической и центральной гемодинамики при АГ у пациентов на ГД. В соответствии с поставленной целью и задачами разработан поэтапный дизайн исследования, определены объект исследования и

комплекс клинических, инструментальных и статистических методов, основанных на принципах доказательной медицины.

Исследование выполнено в три этапа. На первом этапе проведен ретроспективный анализ 131 амбулаторной карты пациентов, получавших лечение программным ГД. На втором этапе обследованы 72 пациента с АГ, находившиеся на программном ГД более 3 месяцев. На третьем этапе оценено влияние небиволола в составе комбинированной антигипертензивной терапии на показатели периферической и центральной гемодинамики, вариабельность АД, сосудистую ригидность и частоту ИДГ. Всем пациентам проводили сбор клинико-анамнестических данных, лабораторное обследование, оценку проводимой антигипертензивной терапии, суточное мониторирование АД, исследование центрального и периферического АД, показателей сосудистой ригидности и центральной гемодинамики.

При статистической обработке данных использовали непараметрические методы анализа. Для выявления предикторов ИДГ применяли одно- и многофакторный логистический регрессионный анализ, диагностическую ценность модели оценивали методом ROC-анализа. Статистически значимыми считали различия при $p<0,05$.

Основные положения, выносимые на защиту

1. У пациентов на программном гемодиализе с синдромом артериальной гипертензии наблюдается высокая частота патологических суточных профилей АД, чаще определяемых с помощью оценки показателей центрального АД, чем периферического. Также у диализных пациентов имеет место снижение амплификации САД и ДАД, что связано с увеличением ригидности артериальной стенки.
2. Особенностью гипотензивной терапии в диализной популяции является частое применение лекарственных препаратов с высоким диализным клиренсом в группе бета-адреноблокаторов и среди ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента.
3. ИДГ имеет место у 30% диализных пациентов и ассоциирована с возрастом пациента, наличием диабетической нефропатии, остаточным диурезом, уровнем альбумина, индексами аугментации и ригидности, временем распространения отраженной волны, скоростью распространения пульсовой волны и использованием высокодиализируемых лекарственных препаратов. Определены независимые предикторы ИДГ, на основании которых построен алгоритм оценки вероятности развития данного осложнения ($Y = –6,37 – 3,18 \times$ наличие СД $+ 1,83 \times$ альбумин $<40,0$ г/л $+ 2,31 \times$ RWTT100-60 $<162,7$ мс $+ 1,98 \times$ PWVao100-60 $>10,2$ м/с $+ 3,76 \times$ AIx $>–16,5\%$).
4. Использование небиволола в комбинированной гипотензивной терапии эффективно в коррекции показателей центрального АД, высокой вариабельности АД и частоты ИДГ у пациентов на программном ГД.

Степень достоверности работы

Работа выполнена на достаточном объеме материала (131 пациент на ретроспективном и 72 пациента на проспективном этапах исследования) и основана на принципах доказательной медицины. Достоверность полученных научных результатов обусловлена применением современных инструментальных методов исследований и медицинской статистической обработки полученных данных.

Апробация результатов исследования

Материалы диссертации были представлены на XIV, XV Национальных конгрессах терапевтов (Москва, 2019, 2020); III Всероссийской конференции молодых терапевтов в рамках Терапевтического форума «Мультидисциплинарный больной» (Москва, 2019); V Всероссийской конференции молодых ученых и студентов с международным участием «VOLGAMEDSCIENCE» (Н. Новгород, 2019); 8-ой и 12-ой Всероссийской конференции «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы» (Самара, 2019, 2023); III, IV, V Всероссийских научно-практических конференциях РКО «Нижегородская зима», Кардиологических форумах «Практическая кардиология: достижения и перспективы» (Н. Новгород, 2019, 2020, 2021); 19th European Congress of Internal Medicine (онлайн, 2021); V, VI Съездах терапевтов Приволжского федерального округа (Н. Новгород, 2020, 2021), XVI Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Здоровье человека в XXI веке. Качество жизни» (Казань, 2024), III Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы нефрологии в практике врача-интерниста» (Самара, 2025), Региональном конгрессе РКО (Н. Новгород, 2025).

Апробация работы проведена 10 апреля 2024 г. (протокол № 2) на заседании проблемной комиссии «Внутренние болезни» ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России.

Внедрение результатов исследования

Результаты диссертационного исследования внедрены в лечебную и диагностическую работу ГБУЗ НО «НОКБ им. Н.А. Семашко» города Н. Новгорода. Материалы представленного исследования используются при проведении практических занятий у студентов пятых и шестых курсов лечебного факультета, ординаторов на кафедре терапии и общей врачебной практики ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России.

Личный вклад автора

Научная квалификационная работа является результатом самостоятельной работы автора на всех этапах проведенного исследования. Участие автора заключалось в анализе литературы, разработке идеи, постановке цели и задач, выборе методов исследования, клиническом обследовании пациентов с последующей интерпретацией полученных данных, их статистической обработкой. Все мероприятия по анализу и оценке результатов, формулировке

выводов и рекомендаций осуществлялись лично диссертантом. Автором были самостоятельно подготовлены и представлены результаты исследования в печатных материалах, стендовых и устных докладах.

Связь темы диссертации с планом научно-исследовательских работ

Диссертационное исследование выполнено в рамках комплексной научной темы кафедры терапии и общей врачебной практики ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России «Современный взгляд на распространенность факторов сердечно-сосудистого риска и их взаимосвязь с коморбидной патологией».

Публикации по теме диссертации

По теме проведенного исследования опубликовано 21 научная работа. Из них 3 статьи – в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для публикации материалов диссертационных исследований. Получено свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2026668833 от 08.07.2026 г.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 145 страницах машинописного текста. Содержит введение, обзор литературы, описание материала и методов исследования, описание и анализ результатов исследования, заключение, выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы, список сокращений. Библиографический список включает 168 источников, из них 127 зарубежных и 41 отечественный. Работа содержит 22 таблицы, иллюстрирована 12 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Настоящая работа выполнена в ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России на базе ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко» и Центра амбулаторного диализа ООО «Компания «Фесфрам» в период с января 2019 г. по декабрь 2021 г. Проведение исследования было одобрено Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России (протокол №16 от 21.12.2018 г.). У всех больных получено информированное согласие на сбор и обработку персональных данных.

На первом этапе было проведено ретроспективное исследование 131 амбулаторной карты пациентов, получавших лечение программным ГД в период с января 2014 г. по декабрь 2018 г. на базе отделения диализа и гравитационной хирургии крови ГБУЗ НО «НОКБ им. Н.А. Семашко». В исследование включались пациенты старше 18 лет. Критерии невключения: проведение ГД по поводу острого повреждения почек, отсутствие сведений о принимаемых препаратах. Целью данного этапа было выяснение частоты АГ и интрадиализных осложнений у пациентов на гемодиализе, оценка структуры медикаментозной терапии АГ с акцентом на

диализируемость используемых препаратов и уточнение взаимосвязи принимаемых антигипертензивных препаратов и особенностей периферической гемодинамики.

На втором кросс-секционном этапе исследования в период с января 2019 г. по декабрь 2021 г. были обследованы 72 диализных пациента. Критерии включения: возраст старше 18 лет, проведение программного гемодиализа не менее 3 месяцев, подписанное информированное согласие на участие в исследовании. Критерии невключения: постоянная форма фибрилляции предсердий, наличие артериовенозных фистул на обеих верхних конечностях, eKt/V <1,2, острый инфаркт миокарда давностью менее 30 суток, острое нарушение мозгового кровообращения давностью менее 30 суток, декомпенсация хронической сердечной недостаточности, декомпенсация сахарного диабета, старческий возраст. Критерии исключения: пропуск двух и более сеансов гемодиализа в течение периода наблюдения, отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании, неполное выполнение протокола исследования.

Всем пациентам проводилось стандартное клиническое, лабораторное и инструментальное обследование. Наличие АГ устанавливалось при измерении АД на плечевой артерии методом Н.С. Короткова и/или по результатам суточного мониторирования АД на плечевой артерии. Для СМАД на плечевой артерии и аорте, а также определения показателей жесткости сосудистой стенки использовали амбулаторный монитор АД BPLab с программным комплексом Vasotens-24 (ООО «Петр Телегин», Нижний Новгород, Россия). Параметры артериальной ригидности и центрального АД были рассчитаны в результате автоматической математической обработки в пакете программ Vasotens-24 записей осциллограмм, полученных монитором. Определялись: PWVao – скорость пульсовой волны в аорте, RWTT – время распространения отраженной волны, ASI – индекс ригидности артерий, AIx – индекс аугментации. Некоторые из них, согласно методике, унифицировались программой с помощью приведения к систолическому АД =100 мм рт.ст. и ЧСС=60 ударов в минуту: PWVao100-60, RWTT100-60, ASI100-60; а также к ЧСС = 75 ударов в минуту: AIx75. Таким образом нивелировалось влияние на эти параметры повышенного АД и ЧСС в момент измерения.

На третьем проспективном этапе после исходного обследования была отобрана группа пациентов, которой назначали небиволол. Титрация дозы небиволола проводилась каждые две недели, начиная с 2,5 мг в сутки. Решение об увеличении дозы принималось индивидуально с учетом уровня артериального давления и частоты сердечных сокращений. При недостаточном контроле артериального давления и частоте сердечных сокращений более 60 ударов в минуту доза препарата последовательно увеличивалась до 5 мг, а затем до максимальной дозы 10 мг в сутки. Дополнительными критериями исключения для данной группы пациентов стали: атриовентрикулярная блокада II и III степеней, клинически значимая синусовая брадикардия,

синдром слабости синусового узла, тяжелые нарушения периферического кровообращения, артериальная гипотензия.

Для оценки способности препаратов проходить через диализные мембраны использовались официальные инструкции к лекарственным веществам, а также специализированные рекомендации по диализируемости лекарственных препаратов.

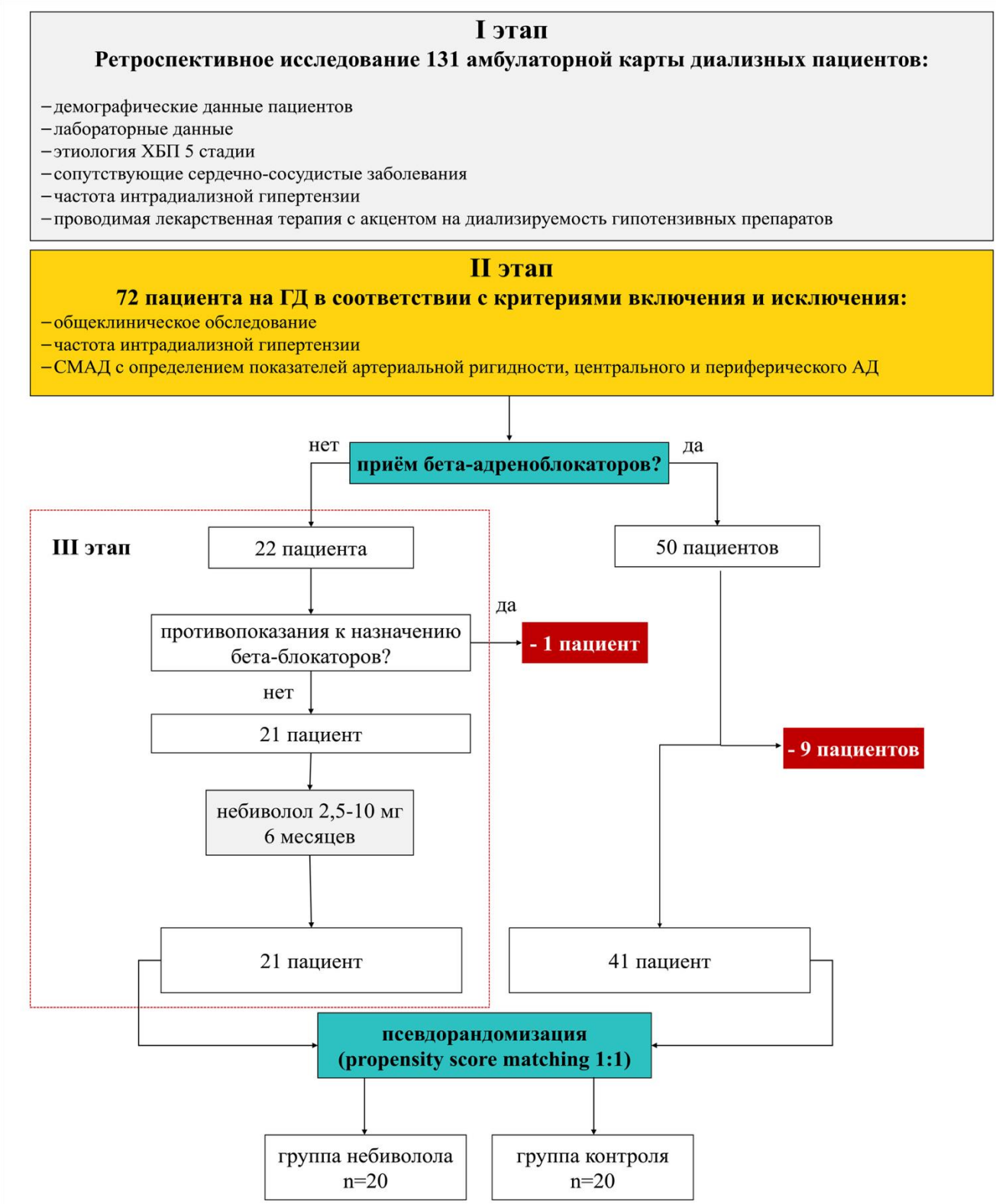


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Клиническая характеристика пациентов

Все пациенты получали заместительную почечную терапию методом программного ГД: по 3 сеанса в неделю, каждый сеанс длительностью по 4-4,5 часа в день в бикарбонатном режиме, сосудистый доступ – артерио-венозная фистула. Оценка эффективности ГД проводилась с использованием индекса eKt/V, для расчета которого уровень мочевины определяли до и после первого в неделю сеанса ГД. Скорость кровотока во время проведения сеанса программного ГД в среднем составляла 240 мл/мин (150-350 мл/мин), поток диализирующего раствора – 500 мл/мин. Объем ультрафильтрации устанавливался исходя из разницы между текущим и сухим весом, которая определялась путем взвешивания пациента до и после процедуры.

Клинико-демографическая характеристика пациентов основной группы и группы контроля представлена в Таблице 1.

Таблица 1 – Клинико-демографическая характеристика пациентов в зависимости от наличия ИДГ

Признак	Все пациенты (n=131)	ИДГ		p
		есть (n=79)	нет (n=52)	
Возраст, лет	57,0 [49,5; 63,0]	57,0 [48,0; 63,0]	56,5 [51,8; 63,0]	0,480
Женский пол, n (%)	66 (50,4%)	42 (53,2%)	24 (46,2%)	0,478
Диализный стаж, мес	56,0 [30,0; 90,5]	56,0 [37,5; 88,0]	52,5 [17,5; 98,3]	0,738
Этиология ХБП 5 стадии				
Хронический гломерулонефрит, n (%)	58 (44,3%)	34 (43,0%)	24 (46,2%)	0,857
СД 1 и 2 типа, n (%)	34 (26,0%)	23 (29,1%)	11 (21,2%)	0,416
Поликистоз почек, n (%)	19 (14,5%)	11 (13,9%)	8 (15,4%)	0,806
Мочекаменная болезнь, n (%)	8 (6,1%)	4 (5,1%)	4 (7,7%)	0,712
Ревматические болезни, n (%)	3 (2,3%)	3 (3,8%)	0 (0%)	0,276
Другие причины ХБП, n (%)	9 (6,9%)	4 (5,1%)	5 (9,6%)	0,482
Сопутствующая сердечно-сосудистая патология				
Хроническая сердечная недостаточность, n (%)	74 (56,5%)	44 (55,7%)	30 (57,7%)	0,859
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	48 (36,6%)	30 (38,0%)	18 (34,6%)	0,715
ФП, n (%)	18 (13,7%)	7 (8,9%)	11 (21,2%)	0,068
Постинфарктный кардиосклероз, n (%)	20 (15,3%)	12 (15,2%)	8 (15,4%)	1,000
Острое нарушение мозгового кровообращения, n (%)	14 (10,7%)	8 (10,1%)	6 (11,5%)	0,781
Кардиомиопатия, n (%)	19 (14,5%)	9 (11,4%)	10 (19,2%)	0,310

Методы статистической обработки данных

Анализ полученных данных был выполнен с использованием пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 26 с расширением PSM (IBM, США), программного обеспечения Jamovi

(версия 2.3.3), свободно распространяемого статистического приложения с открытым исходным кодом. Для сравнения количественных данных с распределением, отличным от нормального, применялись U-критерий Манна-Уитни для независимых выборок и тест Уилкоксона для зависимых выборок. Также проводился корреляционный анализ с оценкой силы связи между показателями с помощью корреляционного коэффициента Пирсона в случае количественных данных и коэффициента Спирмена для данных, представленных в ранговой шкале. В проспективном этапе исследования с целью выравнивания данных в сравниваемых группах проведена псевдорандомизация (PSM, propensity score matching) с коэффициентом отличия 0,2 в соотношении 1:1. С целью выявления зависимостей между отдельными признаками был проведен однофакторный, а затем многофакторный логистический регрессионный анализ, ROC-анализ (receiver operating characteristic) проводился для определения чувствительности и специфичности полученной математической модели с построением ROC-кривой и указанием площади под кривой (AUC, area under the curve). Результаты работы представлены в виде абсолютного (n) и процентного числа больных (%), медианы (Me) и квартилей (Q25; Q75), где Q25 и Q75 – нижний и верхний квартили. При значении $p<0,05$ различия средних величин и корреляционные связи считались статистически значимыми.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Медиана возраста пациентов ретроспективного этапа исследования составила 57,0 [49,5; 63,0] лет, диализный стаж – 56,0 [30,0; 90,5] месяцев. Гендерное распределение было почти равным: 49,6% мужчин и 50,4% женщин.

АГ была диагностирована у всех пациентов исследуемой группы, из них 77% получали регулярную гипотензивную терапию. С этой целью одинаково часто использовались БАБ и БКК – в 74,8% случаев, 45% пациентов получали БРА II, 19,1% – иАПФ. Широкое применение в лечении АГ в диализной популяции нашел агонист I1-имидазолиновых рецепторов моксонидин, рекомендованный 48,1% лиц. Диуретики были назначены 6,1% пациентов, имеющим остаточную функцию почек Частота использования различных лекарственных препаратов наглядно представлена в Таблице 2.

Анализ особенностей лекарственной терапии продемонстрировал преобладание (61,1%) высокодиализируемых препаратов в лечении сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов на программном ГД. Наиболее часто – в 68% случаев – они использовались в группе БАБ, реже – среди ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (32%). Такие классы препаратов, как БРА II, БКК и диуретики, в 100% случаев характеризовались низкой способностью проходить через диализные мембраны.

Таблица 2 – Характеристика лекарственной терапии пациентов ретроспективного этапа и результаты однофакторного анализа

Признак	Все пациенты (n=131)	ИДГ		p
		Есть (n=79)	Нет (n=52)	
иАПФ, n (%)	25 (19,1%)	17 (21,5%)	8 (15,4%)	0,493
БРА II, n (%)	59 (45,0%)	36 (45,6%)	23 (44,2%)	0,872
БАБ, n (%)	98 (74,8%)	65 (82,3%)	33 (63,5%)	0,015
БКК, n (%)	98 (74,8%)	62 (78,5%)	36 (69,2%)	0,236
Диуретики, n (%)	8 (6,1%)	7 (8,9%)	1 (1,9%)	0,106
Моксонидин, n (%)	63 (48,1%)	48 (60,8%)	15 (28,8%)	0,001
Нитраты, n (%)	10 (7,6%)	6 (7,6%)	4 (7,7%)	0,984
Высокодиализируемые ЛС, n (%)	80 (61,1%)	62 (78,5%)	18 (34,6%)	<0,001
Эритропоэтин, n (%)	123 (93,9%)	78 (98,7%)	45 (86,5%)	0,007
Препараты железа, n (%)	100 (76,3%)	60 (75,9%)	40 (76,9%)	0,891

Выявлено, что, по данным ретроспективного этапа, ИДГ встречалась у 60,3% диализных пациентов и была ассоциирована с использованием БАБ (r=0,212; p=0,015), моксонидина (r=0,313; p=0,001) и высокодиализируемых лекарственных препаратов (r=0,440; p<0,0001), а также эритропоэтина (r = 0,236; p = 0,007). В отношении ФП отмечалась тенденция к обратной связи с развитием ИДГ (r = -0,175; p = 0,068), однако статистической значимости данная ассоциация не достигла. В последующем был выполнен многофакторный анализ, позволивший уточнить вклад каждого из выявленных предикторов в риск развития ИДГ. Коэффициенты уравнения логистической регрессии представлены в Таблице 3.

Таблица 3 – Результаты однофакторного и многофакторного логистического анализа детерминант ИДГ

Фактор	Однофакторный анализ ОШ (95% ДИ)	p	Многофакторный анализ ОШ (95% ДИ)	p
ФП	0,36 (0,13-1,01)	0,052	0,08 (0,02-0,28)	<0,001
БАБ	2,67 (1,19-5,99)	0,017	Не вошли в модель	
Моксонидин	3,82 (1,80-8,09)	<0,001	Не вошёл в модель	
Высокодиали-зируемые ЛС	6,89 (3,15-15,08)	<0,001	15,71 (5,91-41,81)	<0,001
Эритропоэтин	12,13 (1,45-101,81)	0,021	Не вошёл в модель	

После корректировки на влияние сопутствующих факторов в итоговой модели сохранили статистическую значимость только два параметра. Использование высокодиализируемых лекарственных средств являлось независимым фактором риска развития ИДГ, увеличивая вероятность ее возникновения более чем в 15 раз (ОШ 15,71; 95% ДИ 5,91-41,81; p < 0,001). В то же время наличие ФП ассоциировалось со значительно меньшей вероятностью развития ИДГ

(ОШ 0,08; 95% ДИ 0,02-0,28; p < 0,001). БАБ, моксонидин и эритропоэтин после учета взаимного влияния факторов утратили статистическую значимость и не вошли в окончательную модель.

На втором этапе были обследованы 72 диализных пациента, медиана возраста составила 52,5 [43,3; 60,0] года. При анализе суточных профилей центрального и периферического АД наиболее распространённым вариантом как при оценке САД, так и ДАД, оказался патологический тип «найт-пикер», характеризующийся повышением АД в ночное время (Рисунок 2).

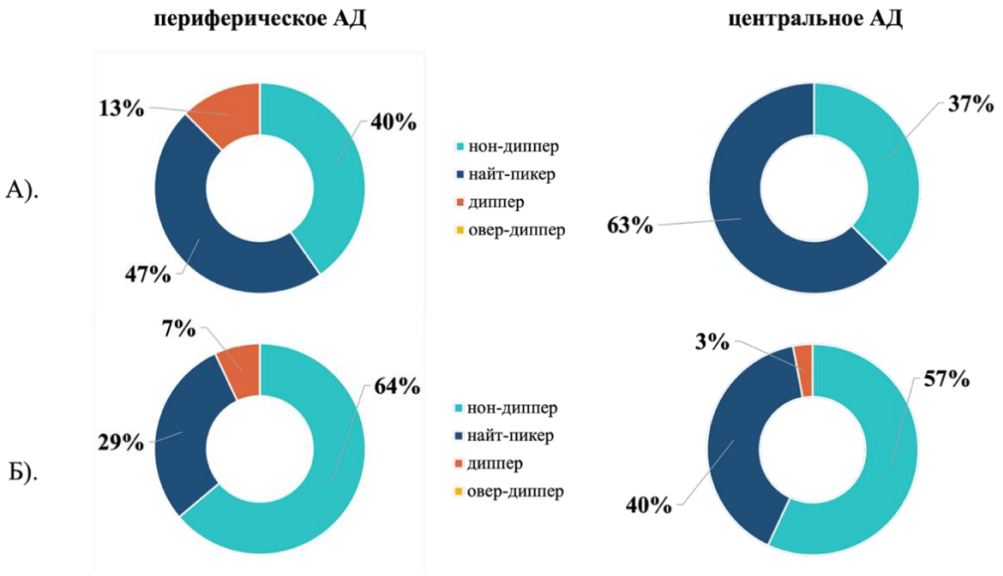


Рисунок 2 – Показатели суточного профиля периферического и центрального АД а) по степени снижения САД б) по степени снижения ДАД

Особого внимания заслуживает тот факт, что показатели центрального АД отражали более выраженные нарушения циркадной регуляции по сравнению с периферическим АД.

Таблица 4 – Показатели центрального и периферического АД у пациентов на ГД

Показатель	Периферическое АД	Центральное АД	p
САД, мм рт.ст.	146,0 [144,0; 161,0]	148,5 [141,4; 160,0]	0,707
САД день, мм рт.ст.	145,0 [142,3; 161,0]	147,7 [140,6; 160,7]	0,219
САД ночь, мм рт.ст.	148,0 [147,0; 169,3]	150,8 [143,6; 167,6]	0,586
ДАД, мм рт.ст.	94,0 [81,8; 98,0]	92,2 [79,9; 99,1]	0,658
ДАД день, мм рт.ст.	95,0 [84,0; 101,0]	94,6 [83,9; 101,4]	0,318
ДАД ночь, мм рт.ст.	93,0 [84,0; 94,0]	91,2 [84,2; 95,9]	0,875
ПАД, мм рт.ст.	61,0 [49,8; 67,3]	60,0 [48,5; 67,6]	0,906
ПАД день, мм рт.ст.	64,5 [48,8; 68,0]	63,1 [49,4; 68,5]	0,511
ПАД ночь, мм рт.ст.	65,5 [47,0; 69,0]	65,6 [47,5; 70,6]	0,409

Как видно из данных, представленных в Таблице 4, у пациентов с ХБП 5 стадии, получающих программный ГД, регистрировались высокие значения как периферического, так и центрального АД. Медиана периферического САД составила 146,0 [144,0; 161,0] мм рт.ст.,

центрального САД – 148,5 [141,4; 160,0] мм рт.ст. Важно отметить, что статистически значимых различий между периферическими и центральными показателями САД, ДАД и ПАД выявлено не было, что может быть обусловлено уменьшением эластических свойств магистральных артерий и повышением артериальной ригидности.

В дальнейшем ИДГ была выявлена у 22 пациентов, которые сформировали основную группу исследования, тогда как у 50 пациентов группы контроля признаков ИДГ зарегистрировано не было.

Таблица 5 – Качественные и количественные признаки, ассоциированные с развитием ИДГ по результатам однофакторного анализа

Признак	все пациенты (n=72)	ИДГ		p	r
		есть (n=22)	нет (n=50)		
Объективное обследование					
Возраст, лет	52,5 [43,3; 60,0]	57,5 [49,0; 63,3]	48,0 [33,3; 56,8]	0,011	0,301
Остаточный диурез, n (%)	22 (30,6%)	7 (31,8%)	15 (30,0%)	0,020	-0,298
Этиология ХБП 5 стадии					
СД 1 и 2 типа, n (%)	22 (30,6%)	1 (4,5%)	21 (42,0%)	0,016	-0,282
Лекарственная терапия					
Высокодиализируемые лекарственные препараты, n (%)	22 (30,6%)	13 (59,1%)	9 (18,0%)	0,001	0,492
Лабораторные показатели					
Альбумин, г/л	39,8 [36,4; 43,5]	38,3 [36,5; 39,8]	41,0 [36,4; 45,6]	0,042	-0,242
Параметры артериальной ригидности					
RWTT, мс	129,7 [114,9; 143,6]	124,0 [114,3; 131,2]	132,9 [118,7; 150,7]	0,048	-0,236
RWTT $_{100\text{-}60,}$ мс	146,3 [128,6; 170,8]	133,4 [120,5; 150,2]	152,1 [137,7; 180,3]	0,007	-0,321
PWVao $_{100\text{-}60,}$ м/с	9,3 [7,7; 12,2]	11,2 [9,1; 13,0]	8,8 [7,4; 11,1]	0,004	0,347
ASI, мм рт.ст.	172,2 [147,3; 219,1]	184,9 [172,2; 264,8]	162,8 [141,4; 200,1]	0,004	0,338
$AI_{X,}$ %	-21,3 [-41,7; -1,6]	1,4 [-7,3; 25,1]	-34,0 [-51,8; -18,4]	0,001	0,653
AI_X 75, %	-28,4 [-45,5; -3,9]	-3,6 [-14,8; 21,8]	-37,4 [-50,0; -17,2]	0,001	0,490

По данным однофакторного анализа, пациенты с ИДГ были старше, чаще получали высокодиализируемые лекарственные препараты, имели более высокие показатели $PWVao_{100\text{-}60}$, ASI, AIx и AIx_{75}. В то же время наблюдалась обратная связь между развитием ИДГ и остаточным

диурезом, наличием диабетической нефропатии, уровнем альбумина, показателями RWTT и $RWTT_{100-60}$ (Таблица 5).

С помощью ROC-анализа были определены пороговые значения количественных признаков с целью их последующего включения в многофакторную логистическую регрессию. Так, наиболее значимыми факторами, связанными с развитием ИДГ, оказались следующие независимые переменные: возраст ≥38 лет, отсутствие остаточного диуреза, отсутствие СД 1 или 2 типа как причины терминальной стадии ХБП, уровень альбумина <40,0 г/л, применение высокодиализируемых лекарственных препаратов, значения $RWTT_{100-60}$ <162,7 мс, $PWVao_{100-60}$ >10,2 м/с, ASI >253,3 мм рт.ст. и AIx >-16,5%. С использованием выявленных предикторов были построены прогностические модели для оценки вероятности развития ИДГ, включающие и не включающие в себя показатели артериальной ригидности.

Уравнение логистической регрессии для прогноза риска развития ИДГ, не включающее параметры артериальной ригидности: Y = – 0,75 – 2,91 × остаточный диурез + 3,77 × высокодиализируемые ЛС. (уравнение кривой А)

Уравнение логистической регрессии для прогноза риска развития ИДГ, включающее только параметры артериальной ригидности: Y = –4,70 + 1,71 × RWTT100-60 <162,7 мс + 1,54 × PWVao100-60 >10,2 м/с + 3,26 × AIx >-16,5% (уравнение кривой Б)

Уравнение логистической регрессии для прогноза риска развития ИДГ, комбинирующее клинические признаки и параметры артериальной ригидности: Y = –6,37 – 3,18 × наличие СД + 1,83 × альбумин <40,0 г/л + 2,31 × RWTT100-60 <162,7 мс + 1,98 × PWVao100-60 >10,2 м/с + 3,76 × AIx >–16,5% (уравнение кривой А+Б)

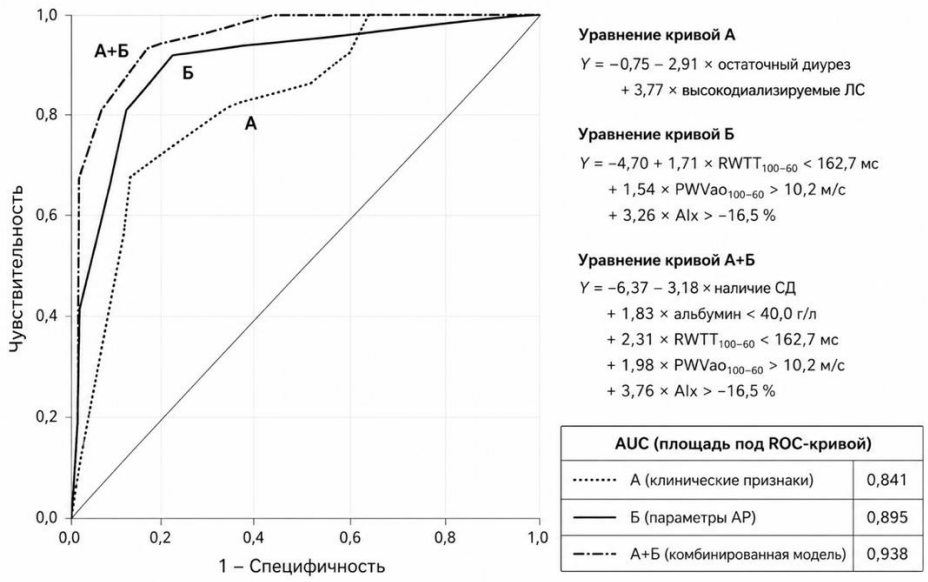


Рисунок 3 – Значения ROC-кривых моделей логистической регрессии в оценке риска развития ИДГ у пациентов на ГД.

Для определения чувствительности и специфичности математических моделей был проведен ROC-анализ с построением ROC-кривой и указанием площади под ней (Рисунок 3).

Каждый из вариантов математической модели имеет достаточные показатели чувствительности и специфичности, однако полученные результаты следует интерпретировать с учётом ограничений исследования: относительно небольшого объёма выборки и отсутствия внешней валидации.

Проспективный этап исследования успешно завершили 62 пациента, медиана возраста которых составила 50,0 [41,8; 57,8] лет, диализный стаж – 58,8 [50,7; 80,0] месяцев. В течение 6 месяцев небиволол получал 21 пациент, который сформировал основную группу исследования. В группу контроля вошёл 41 диализный пациент, которому в составе антигипертензивной терапии ранее были назначены другие БАБ. Группы небиволола и контроля имели достоверные различия между собой по целому ряду признаков, что могло существенно повлиять на результаты последующего анализа эффективности лечения. Для минимизации риска систематической ошибки была выполнена псевдорандомизация с использованием алгоритма поиска ближайшего соседа в соотношении 1:1. После проведения псевдорандомизации были сформированы две сопоставимые группы по 20 пациентов в каждой (Таблица 6).

Таблица 6 – Значения факторов выравнивания после псевдорандомизации до начала терапии небивололом

Признак	Все пациенты (n=40)	Небиволол (n=20)	Контроль (n=20)	p
Возраст, лет	48,0 [33,0; 56,0]	45,0 [33,0; 53,8]	48,0 [33,0; 56,2]	0,456
Женский пол, n (%)	20 (50,0%)	13 (65,0%)	7 (35,0%)	0,113
Диализный стаж, мес	57,1 [48,1; 66,6]	54,0 [44,0; 65,7]	61,9 [53,9; 66,6]	0,148
Креатинин, мкмоль/л	705 [677,5; 801,0]	775 [684,2; 819,8]	694,5 [665,0; 795,0]	0,197
ЧСС, уд./мин	74,0 [70,8; 85,0]	74,5 [74,0; 79,0]	72,0 [62,2; 85,0]	0,141
ПАД, мм рт.ст.	62,0 [51,5; 69,2]	63,5 [59,0; 67,5]	60,0 [49,8; 70,2]	0,297
САДао, мм рт.ст.	148,8 [143,8; 161,0]	154,7 [147,9; 163,4]	147,3 [140,8; 159,7]	0,091
ПАДао, мм рт.ст.	61,0 [51,5; 68,9]	64,5 [59,9; 67,9]	55,3 [47,8; 69,0]	0,114
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	16 (40,0%)	12 (60,0%)	4 (20,0%)	0,022
БКК, n (%)	22 (55,0%)	9 (45,0%)	13 (65,0%)	0,341
Альбумин, г/л	41,0 [38,2; 44,8]	41,9 [38,7; 46,4]	41,0 [38,2; 43,6]	0,534

На фоне терапии небивололом отмечено достоверное снижение среднесуточного и преимущественно ночного САД и ДАД. Наиболее выраженные изменения зарегистрированы для ночного САД (с 157,0 [147,8; 167,5] до 146,7 [133,9; 155,2] мм рт.ст.; p=0,003) и среднесуточного САД (с 156,5 [145,0; 163,5] до 149,1 [141,8; 160,5] мм рт.ст.; p=0,005). Дневное САД также

достоверно снизилось (p=0,031), тогда как дневное ДАД имело лишь тенденцию к уменьшению (p=0,170).

Терапия сопровождалась достоверным снижением дневной и ночной ЧСС (для обоих показателей p<0,001) без развития клинически значимой брадикардии. Одновременно уменьшилось среднесуточное ПАД (с 63,5 [59,0; 67,5] до 59,5 [53,8; 64,6] мм рт.ст.; p=0,007), а также его дневные и ночные значения, что может свидетельствовать не только об антигипертензивном, но и о потенциальном вазопротективном эффекте небиволола. На фоне терапии небивололом среднесуточное САДао уменьшилось (с 154,7 [147,9; 163,4] до 154,1 [147,9; 161,6] мм рт.ст.; p=0,001), при этом наиболее выраженная динамика наблюдалась для ночного САДао (с 156,9 [143,6; 167,3] до 155,3 [142,7; 165,2] мм рт.ст.; p<0,001), тогда как изменения дневных показателей и ДАДао статистически значимыми не были (p>0,05).

ПАДао имело тенденцию к снижению (с 64,5 [59,9; 67,9] до 64,0 [58,6; 68,2] мм рт.ст.; p=0,058), при этом его дневные и ночные значения уменьшились достоверно (p=0,015 и p<0,001 соответственно), что может свидетельствовать об улучшении функционального состояния магистральных артерий под влиянием терапии (Таблица 7).

Таблица 7 – Динамика показателей периферического и центрального АД у диализных пациентов группы небиволола

Показатель	До терапии	Через 6 месяцев	p
Периферическое АД			
САД, мм рт.ст.	156,5 [145,0; 163,5]	149,1 [141,8; 160,5]	0,005
САД день, мм рт.ст.	147,5 [137,8; 158,5]	145,6 [137,0; 157,5]	0,031
САД ночь, мм рт.ст.	157,0 [147,8; 167,5]	146,7 [133,9; 155,2]	0,003
ДАД, мм рт.ст.	92,5 [86,5; 95,3]	88,0 [79,5; 95,1]	0,002
ДАД день, мм рт.ст.	92,0 [78,8; 100,0]	90,0 [80,7; 99,9]	0,170
ДАД ночь, мм рт.ст.	92,5 [84,0; 94,0]	86,2 [77,7; 94,0]	0,006
ЧСС день, уд. в мин	74,5 [74,0; 79,0]	73,0 [70,2; 76,7]	<0,001
ЧСС ночь уд. в мин	74,5 [74,0; 79,0]	70,9 [68,3; 74,6]	<0,001
ПАД, мм рт.ст.	63,5 [59,0; 67,5]	59,5 [53,8; 64,6]	0,007
ПАД день, мм рт.ст.	63,0 [51,3; 67,8]	55,6 [42,8; 65,8]	0,002
ПАД ночь, мм рт.ст.	65,5 [50,8; 67,3]	50,4 [43,0; 67,0]	0,003
Центральное АД			
САДао, мм рт.ст.	154,7 [147,9; 163,4]	154,1 [147,9; 161,6]	0,001
САДао день, мм рт.ст.	150,2 [140,8; 154,5]	149,1 [140,8; 155,0]	0,674
САДао ночь, мм рт.ст.	156,9 [143,6; 167,3]	155,3 [142,7; 165,2]	<0,001
ДАДао, мм рт.ст.	91,7 [88,1; 96,1]	91,9 [87,9; 94,3]	0,312
ДАДао день, мм рт.ст.	92,4 [79,8; 96,7]	92,0 [80,5; 96,3]	0,498
ДАДао ночь, мм рт.ст.	89,5 [84,3; 95,0]	88,9 [82,4; 95,1]	0,097
ПАДао, мм рт.ст.	64,5 [59,9; 67,9]	64,0 [58,6; 68,2]	0,058
ПАДао день, мм рт.ст.	62,2 [49,8; 68,5]	61,8 [50,2; 67,7]	0,015
ПАДао ночь, мм рт.ст.	66,2 [49,9; 70,4]	64,3 [49,0; 69,2]	<0,001

Положительная динамика изменений периферического АД на фоне терапии небивололом отразилась и на характере суточного профиля АД у диализных пациентов (Рисунок 4).

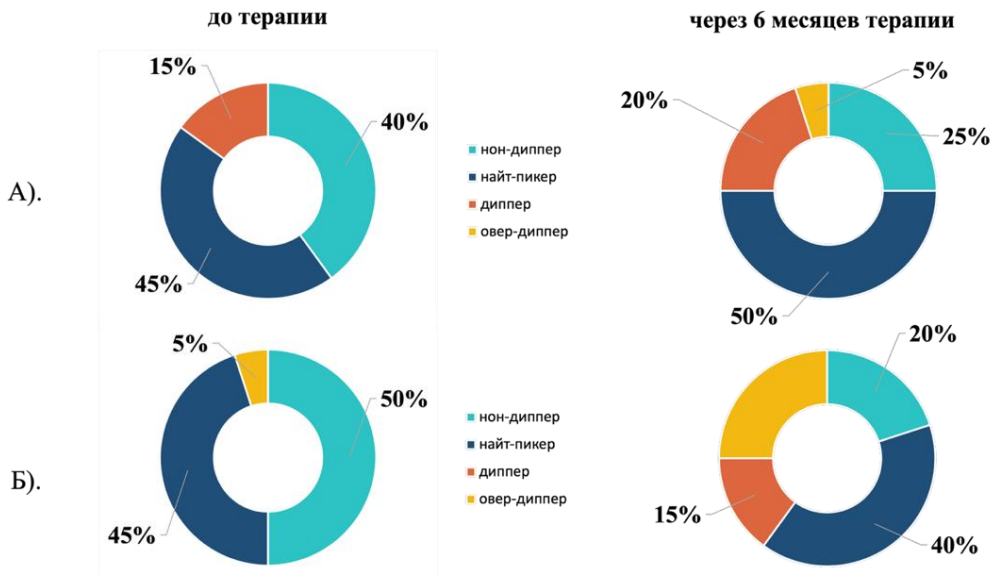


Рисунок 4 – Динамика показателей суточного профиля АД А). по степени снижения САД Б). по степени снижения ДАД до и на фоне терапии небивололом в течение 6 месяцев

Через 6 месяцев терапии в группе небиволола зарегистрировано достоверное снижение $PWVao_{100\text{-}60}$ (с 11,3 [9,1; 13,4] до 8,0 [6,0; 8,8] м/с; p=0,044), тогда как в группе контроля статистически значимой динамики не выявлено (p=0,148). При межгрупповом сравнении через 6 месяцев различия по $PWVao_{100\text{-}60}$ сохранялись (p=0,001), тогда как показатели AIx и AIx_{75} достоверно не различались (p=0,417 и p=0,925 соответственно).

Таблица 8 – Динамика показателей артериальной ригидности у пациентов на программном гемодиализе на фоне терапии небивололом и в группе контроля

Показатель	Группа небиволола (n=20)			Группа контроля (n=20)			p*
	до терапии	через 6 мес.	p	до терапии	через 6 мес.	p	
$PWVao_{100\text{-}60}$, м/с	11,3 [9,1; 13,4]	8,0 [6,0; 8,8]	0,044	10,0 [6,0; 11,8]	11,2 [9,1; 13,4]	0,148	0,001
AIx, %	-20,5 [-31,1; 17,5]	-24,1 [-41,7; -9,4]	0,286	-18,1 [-27,7; -9,2]	-26,5 [-41,1; 12,5]	0,517	0,417
AIx75, %	-27,7 [-38,3; -6,4]	-28,3 [-43,0; -1,4]	0,108	-26,3 [-43,0; 1,6]	-27,6 [-41,3; -6,3]	0,638	0,925

** - значение p между группами небиволола и контроля через 6 месяцев*

Следует отметить, что отсутствие различий по AIx и AIx75 при сохранении различий по PWVao может свидетельствовать о неодинаковой чувствительности различных маркеров артериальной ригидности к проводимой терапии.

Оценка эффективности и безопасности терапии небивололом проводилась путём фиксации эпизодов ИДГ и интрадиализной гипотонии во всех сеансах ЗПТ в течение первого и последнего

месяцев приёма препарата. В качестве критерия ИДГ использовалось повышение САД >10 мм рт.ст. после процедуры ГД. В настоящем исследовании приём небиволола в течение 6 месяцев привел к снижению частоты ИДГ на 31,5% ($p<0,05$). Важно отметить, что при этом достоверно не увеличилось число эпизодов интрадиализной гипотонии (3% до терапии против 4% после лечения небивололом). Несмотря на достоверное снижение дневной и ночной ЧСС (для обоих показателей $p<0,001$), случаев клинически значимой брадикардии, потребовавших отмены препарата или прекращения титрации дозы, зарегистрировано не было.

Обобщая полученные результаты, стоит отметить, что при лечении АГ у пациентов на ГД с использованием небиволола имеет место положительная динамика не только в отношении офисного и суточного профиля АД, но и показателей состояния сосудистой стенки, центрального АД и частоты ИДГ.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов на программном гемодиализе с синдромом артериальной гипертензии наблюдаются следующие особенности периферической и центральной гемодинамики: высокая частота суточных профилей АД как нон-диппер и найт-пикер, достоверно чаще определяемых с помощью оценки показателей центрального АД, снижение амплификации САД и ДАД, что связано с увеличением ригидности артериальной стенки.
2. Анализ особенностей гипотензивной терапии в данной популяции показал, что высокодиализируемые препараты применяются у 61% пациентов, наиболее часто – в 68% случаев – они используются в группе бета- адреноблокаторов, реже – среди ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (32%). Использование лекарственных средств с высоким диализным клиренсом было связано с увеличением частоты развития ИДГ (ОШ 15,71; 95% ДИ 5,91-41,81; $p<0,001$).
3. ИДГ имеет место у 30% диализных пациентов и ассоциирована с более старшим возрастом ($p=0,011$), отсутствием остаточного диуреза ($p=0,020$), отсутствием диабетической нефропатии ($p=0,016$), более низким уровнем альбумина ($p=0,042$), применением высокодиализируемых лекарственных препаратов ($p<0,001$), а также с повышением показателей артериальной ригидности и отражения пульсовой волны – AIx ($p<0,001$), ASI ($p=0,004$), PWVao100–60 ($p=0,004$), и снижением RWTT100–60 ($p=0,007$).
4. Определены независимые предикторы ИДГ, на основании которых построена модель оценки вероятности развития ИДГ ($Y = –6,37 – 3,18 \times$ наличие СД $+ 1,83 \times$ альбумин <40,0 г/л $+ 2,31 \times$ RWTT100-60 <162,7 мс $+ 1,98 \times$ PWVao100-60 >10,2 м/с $+ 3,76 \times$ AIx >–16,5%) с высокой общей предсказательной способностью.

5. Применение в комбинированной антигипертензивной терапии небиволола показало его эффективность в коррекции показателей центрального АД, высокой ВАД и частоты ИДГ у пациентов на программном гемодиализе.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Пациентам с АГ, получающим лечение программным ГД, рекомендуется проведение СМАД с оценкой показателей периферического и центрального АД, а также ВАД для более точной стратификации сердечно-сосудистого риска.

Для выявления пациентов с повышенным риском ИДГ целесообразно проведение комплексной оценки показателей артериальной ригидности, включая PWVao100-60, AIx и RWTT100-60, а также учет наличия остаточного диуреза и уровня альбумина крови.

При наличии повторяющихся эпизодов ИДГ рекомендуется анализ схемы антигипертензивной терапии с учетом диализируемости применяемых лекарственных препаратов. Использование препаратов с высоким диализным клиренсом следует рассматривать как один из факторов, способствующих развитию ИДГ.

У диализных пациентов с АГ при наличии высокой ВАД и повторяющихся эпизодов ИДГ небиволол может быть рекомендован в составе комбинированной антигипертензивной терапии как препарат, способствующий улучшению показателей центрального АД, снижению ВАД и уменьшению частоты ИДГ.

Выявленные клинико-функциональные детерминанты ИДГ (PWVao100-60, AIx, RWTT100-60, остаточный диурез, уровень альбумина крови) целесообразно использовать для выделения пациентов группы повышенного риска ИДГ и персонализации лечебно-диагностических мероприятий у больных, получающих лечение программным ГД.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Полученные результаты определяют целесообразность дальнейшего изучения механизмов формирования ИДГ у пациентов с ХБП 5 стадии, получающих программный ГД. Перспективным представляется исследование роли артериальной ригидности, центральной гемодинамики, остаточной функции почек, а также особенностей медикаментозной терапии.

Требует дальнейшего изучения влияние различных классов антигипертензивных препаратов на показатели центральной гемодинамики, ВАД и частоту ИДГ у пациентов на программном ГД. Особый интерес представляет проведение многоцентровых проспективных исследований с оценкой долгосрочных клинических исходов.

Перспективным направлением является дальнейшая разработка и валидация модели оценки вероятности развития ИДГ на независимых выборках пациентов с целью повышения точности выявления лиц высокого риска и персонализации лечебно-диагностических мероприятий в диализной популяции.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в изданиях, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования РФ

1. Токарева, А.С. Вариабельность артериального давления у пациентов на программном гемодиализе: прогностическая значимость и возможности медикаментозной коррекции / А.С. Токарева, Н.Ю. Боровкова // Терапевтический архив. – 2020. – Т.92, №4. – С. 91-97.
2. Токарева, А.С. Прогностические модели риска развития интрадиализной гипертензии: роль параметров артериальной ригидности / А.С. Токарева, Н.Ю. Боровкова, Н.Ю. Линева, И.В. Полякова // Доктор.Ру. – 2022. – Т. 21, № 2. – С. 51–55.
3. Токарева, А.С. Интрадиализная гипертензия: акцент на высокий диализный клиренс антигипертензивных препаратов / А.С. Токарева, Н.Ю. Боровкова, Н.Ю. Линева, А.А. Мажухина, М.А. Миронов // Терапия. – 2023. – Т. 9, № 3 (65). – С. 28-35.

Публикации в других изданиях:

1. Токарева, А.С. Возможности применения бета-адреноблокаторов при артериальной гипертензии у пациентов, находящихся на программном гемодиализе / А.С. Токарева, Н.Ю. Боровкова // Клиническая медицина. – 2019. – Т. 97, № 10. – С. 672-680.
2. Токарева, А.С. Интрадиализная гипертензия и высокий диализный клиренс лекарственных препаратов у пациентов, находящихся на программном гемодиализе / А.С. Токарева, Н.Ю. Боровкова, Н.Ю. Линева // Клиническая медицина. – 2019. – Т. 97, № 10. – С. 710-716.
3. Токарева, А.С. Прогностическое значение параметров артериальной ригидности в развитии интрадиализной гипертензии / А.С. Токарева, Н.Ю. Боровкова, Н.Ю. Линева, И.В. Полякова // Клиническая медицина. – 2020. – Т. 98, № 6. – С. 431-435.
4. Токарева, А.С. Структура лекарственной терапии сердечно-сосудистой патологии и клиническая характеристика пациентов, получающих лечение программным гемодиализом / А.С. Токарева, Н.Ю. Боровкова, Н.Ю. Линева // Материалы III Всероссийской научно-практической конференции российского кардиологического общества «Нижегородская зима», Кардиологического форума «Практическая кардиология: достижения и перспективы». – Нижний Новгород, 2019. – С. 73-74.
5. Токарева, А.С. Сердечно-сосудистая патология у пациентов, получающих лечение программным гемодиализом: частота, структура, лекарственная терапия / А.С. Токарева, Н.Ю. Боровкова // Сборник тезисов V Всероссийской конференции молодых ученых и студентов с международным участием «VOLGAMEDSCIENCE». – Нижний Новгород, 2019. – С. 254-255.
6. Токарева, А.С. Частота интрадиализной гипертензии и особенности лекарственной терапии сердечно-сосудистой патологии у пациентов на программном гемодиализе / А.С.

Токарева, Н.Ю. Боровкова, Н.Ю. Линева // Сборник тезисов V Съезда терапевтов Приволжского федерального округа. – Нижний Новгород, 2019. – С. 66-67.

7. Токарева, А.С. Предикторы сердечно-сосудистых интрадиализных осложнений у пациентов на программном гемодиализе / А.С. Токарева, Н.Ю. Линева // Сборник тезисов III Всероссийской конференции молодых терапевтов в рамках Терапевтического форума «Мультидисциплинарный больной». – Москва, 2019. – С. 80.

8. Токарева, А.С. Влияние внутриклассовой гетерогенности на применение бета-адреноблокаторов у пациентов на гемодиализе / А.С. Токарева, Н.Ю. Боровкова, Н.Ю. Линева // Материалы Российского национального конгресса кардиологов. – Екатеринбург, 2019. – С. 434.

9. Токарева, А.С. Возможности бета-адреноблокаторов в коррекции интрадиализной гипертензии / А.С. Токарева, Н.Ю. Боровкова, Н.Ю. Линева // Материалы Российского национального конгресса кардиологов. – Екатеринбург, 2019. – С. 443.

10. Токарева, А.С. Высокий диализный клиренс лекарственных препаратов в развитии интрадиализной гипертензии у пациентов на программном гемодиализе / А.С. Токарева, Н.Ю. Боровкова, Н.Ю. Линева // Материалы 8-ой Всероссийской конференции «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы». – Самара, 2019. – С. 38-39.

11. Токарева, А.С. Возможность прогнозирования риска развития интрадиализной гипертензии у пациентов на программном гемодиализе / А.С. Токарева, Н.Ю. Боровкова // Материалы XIV Национального конгресса терапевтов. – Москва, 2019. – С. 136-137.

12. Токарева, А.С. Роль артериальной ригидности в развитии интрадиализной гипертензии / А.С. Токарева, Н.Ю. Боровкова, Н.Ю. Линева // Материалы IV Всероссийской научно-практической конференции российского кардиологического общества «Нижегородская зима», Кардиологического форума «Практическая кардиология: достижения и перспективы». – Нижний Новгород, 2020.

13. Токарева, А.С. Интрадиализные сердечно-сосудистые осложнения: прогностическое значение высокого диализного клиренса лекарственных препаратов / А.С. Токарева, Н.Ю. Боровкова // Сборник тезисов VI Всероссийской конференции молодых ученых и студентов с международным участием «VOLGAMEDSCIENCE». – Нижний Новгород, 2020. – С. 100-102.

14. Токарева, А.С. Показатели артериальной ригидности у пациентов на программном гемодиализе / А.С. Токарева, Н.Ю. Боровкова // Сборник тезисов VI Всероссийской конференции молодых ученых и студентов с международным участием «VOLGAMEDSCIENCE». – Нижний Новгород, 2020. – С. 103-104.

15. Tokareva, A. High dialysis clearance of drugs predicts intradialytic hypertension in hemodialysis patients / A. Tokareva, N. Borovkova, I. Polyakova // European Heart Journal. – 2020. – V. 41, Issue Supplement 2. – P. ehaa946.3325

16. Токарева, А.С. Внутриклассовая гетерогенность бета-адреноблокаторов в развитии интрадиализной гипертензии у пациентов на программном гемодиализе / А.С. Токарева, Н.Ю. Боровкова, Н.Ю. Линева, И.В. Полякова // Нефрология и диализ. - 2020. - Т. 22, № 4. - С. 589-590. DOI: 10.28996/2618-9801-2020-4-578-598

17. Tokareva, A. Logistic regression model to predict intradialytic hypertension in patients with end stage renal disease / A. Tokareva, N. Borovkova, I. Polyakova, A. Vasilkova // European Journal of Case Reports in Internal Medicine. – 2021. – V. 8, Issue Supplement 1. – P. 260. DOI: 10.12890/2021_V8Sup1

18. Tokareva, A. The association of arterial stiffness with intradialytic hypertension in hemodialysis patients / A. Tokareva, N. Borovkova, I. Polyakova, A. Vasilkova // European Journal of Case Reports in Internal Medicine. – 2021. – V. 8, Issue Supplement 1.

Свидетельства о регистрации программ для ЭВМ

1. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2026668833 Российская Федерация. Калькулятор риска развития интрадиализной гипертензии: заявл. 08.06.2026 : опубл. 08.07.2026 / А. С. Токарева.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия
АД – артериальное давление
БАБ – бета-адреноблокаторы
БКК – блокаторы кальциевых каналов
БРА II – блокаторы рецепторов ангиотензина II
ГД – гемодиализ
ДАД – диастолическое артериальное давление
ДАДао – диастолическое артериальное давление в аорте
ДИ – доверительный интервал
ЗПТ – заместительная почечная терапия
иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
ИДГ – интрадиализная гипертензия
ЛС – лекарственные средства
ОШ – отношение шансов
ПАД – пульсовое артериальное давление
ПАДао – пульсовое артериальное давление в аорте
САД – систолическое артериальное давление
САДао – систолическое артериальное давление в аорте
СД – сахарный диабет
СМАД – суточное мониторирование артериального давления
ФП – фибрилляция предсердий
ХБП – хроническая болезнь почек
ЧСС – частота сердечных сокращений
AIx – индекс аугментации
ASI – индекс ригидности артерий
AUC – площадь под ROC-кривой
eKt/V – показатель адекватности гемодиализа
PSM – псевдорандомизация
PWVao – скорость распространения пульсовой волны в аорте
ROC – кривая «чувствительность-специфичность»
RWTT – время распространения отраженной волны
100–60 – показатель, приведенный к САД 100 мм рт. ст. и ЧСС 60 уд/мин
75 – показатель, приведенный к ЧСС 75 уд/мин