Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Приволжский исследовательский медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

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

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор Боровкова Н.Ю.

Нижний Новгород – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ 4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ 15
1.1. Проблема сердечно-сосудистого риска у пациентов на программном гемодиализе 15
1.2. Особенности синдрома артериальной гипертензии у пациентов на гемодиализе 17
1.2.1. Вклад сосудистой ригидности в развитии артериальной гипертензии 21
1.2.2. Феномен интрадиализной гипертензии 23
1.2.3. Вариабельность артериального давления 26
1.3. Современный взгляд на особенности гемодинамики и возможности ее оценки у пациентов на гемодиализе 30
1.4. Перспективы медикаментозной коррекции артериальной гипертензии и артериальной ригидности для снижения сердечно-сосудистого риска в диализной популяции 36
1.4.1. Роль бета-адреноблокаторов в лечении артериальной гипертензии у пациентов на гемодиализе 42
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 48
2.1. Структура исследования 48
2.2. Клиническая характеристика обследованных пациентов 51
2.3. Методы исследования 56
2.3.1. Общеклинические методы исследования 56
2.3.2. Инструментальные методы исследования 57
2.4. Антигипертензивная терапия небивололом у пациентов на гемодиализе 61
2.5. Методы статистической обработки данных 62
ГЛАВА 3. ОСОБЕННОСТИ ГЕМОДИНАМИКИ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ПАЦИЕНТОВ НА ГЕМОДИАЛИЗЕ 64
3.1. Факторы, влияющие на развитие интрадиализных сердечно-сосудистых осложнений, у пациентов на гемодиализе 64

3.2. Особенности периферической и центральной гемодинамики при артериальной гипертензии у больных на гемодиализе 73
3.3. Вклад артериальной ригидности в развитие интрадиализных сердечно-сосудистых осложнений 83
ГЛАВА 4. ВЛИЯНИЕ НЕБИВОЛОЛА НА ПОКАЗАТЕЛИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО И ЦЕНТРАЛЬНОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ, ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ И ЧАСТОТУ ИНТРАДИАЛИЗНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ПАЦИЕНТОВ НА ГЕМОДИАЛИЗЕ 92
4.1. Динамика показателей периферического АД и вариабельности АД у диализных пациентов при лечении небивололом 96
4.2. Динамика показателей центрального АД и жесткости сосудистой стенки у пациентов на гемодиализе на фоне лечения небивололом 101
4.3. Изменение частоты интрадиализной гипертензии на фоне лечения небивололом 105
ГЛАВА 5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ 108
ВЫВОДЫ 114
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 115
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ 116
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ 117
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 119
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА 143

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Несмотря на значительные усилия, направленные на раннее выявление и профилактику хронической болезни почек, в последние годы наблюдается неуклонный рост числа пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек, требующей проведения заместительной почечной терапии. Количество этих пациентов, преимущественно за счет тех, кто получает лечение программным гемодиализом, постоянно увеличивается – в среднем на 10% в год [Андрусев А.М. и соавт., 2022; Boenink et al., 2025].

Прогресс медицинской науки и техники программного гемодиализа позволил существенно сократить летальность диализной популяции вследствие уремически-ассоциированных состояний. В настоящее время ведущей причиной госпитализаций и гибели больных с хронической болезнью почек 5 стадии является сердечно-сосудистая патология [Jankowski et al., 2021]. Замечено, что смертность от сердечно-сосудистых заболеваний среди пациентов 40-55 лет, получающих лечение программным гемодиализом, в 65 раз выше, чем в общей популяции [Mavrakanas et al., 2016]. Причиной высокой частоты сердечно-сосудистых заболеваний у данной категории пациентов являются структурно-функциональные изменения сердечно-сосудистой системы.

По данным диализных центров, до 95% лиц на гемодиализе имеют артериальную гипертензию. При этом антигипертензивную терапию получают от 59 до 89% из них, а адекватный контроль артериальной гипертензии имеют лишь 38% [Bansal et al., 2023]. Вместе с тем, целевые уровни артериального давления у лиц на гемодиализе до настоящего времени обсуждаются. Артериальная гипертензия в условиях отсутствия адекватной коррекции является независимым фактором риска гипертрофии левого желудочка, запускающим механизм патологического ремоделирования миокарда еще на начальных стадиях хронической болезни почек. 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 артериального давления хорошо известно. Тем не менее накопленные в настоящее время данные убедительно свидетельствуют, что показатели центрального артериального давления более жестко коррелируют с уровнем риска развития сердечно-сосудистых осложнений, чем давление в плечевой артерии. Показано, что нарушение суточного профиля артериального давления и повышение показателей центрального артериального давления являются независимыми предикторами сердечно-сосудистой смертности у пациентов на гемодиализе, детальное изучение которых представляет все 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 гемодиализ. В основном, изучались эффективность и безопасность препаратов, блокирующих ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, антагонистов кальция [Kim et al., 2023]. Несмотря на возможности бета-адреноблокаторов в коррекции повышенной активности симпато-адреналовой системы, снижении артериального давления и эффективной профилактике сердечно-сосудистых осложнений, работы по использованию современных бета-адреноблокаторов в лечении диализной популяции единичны [Tella et al., 2022; Haddiya et al., 2023]. Вместе с тем, механизм действия бета-адреноблокаторов на гемодинамику, особенно на центральное артериальное давление, у диализных пациентов практически не изучался. Все вышеизложенное определило цель и задачи настоящего исследования.

Степень разработанности темы

Риск сердечно-сосудистых осложнений у пациентов на программном гемодиализе (ГД) ассоциирован не только с абсолютными значениями

артериального давления (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 заместительной почечной терапии (ЗПТ) и его стремительное снижение во время сеанса ГД. Тем не менее, часть диализных пациентов имеют 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 ее 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

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

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

Автором выполнен анализ отечественных и зарубежных литературных источников по теме научной работы. На основании полученных данных определены цель и задачи работы, разработаны ее дизайн и методологические подходы. Выполнено обследование пациентов, осуществлены систематизация и статистическая обработка полученных результатов, что позволило сформулировать основные выводы исследования.

Настоящая работа выполнена в ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» 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 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России (протокол № 16 от 21.12.2018 г.). У всех пациентов 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 этапе исследования в период с января 2019 г. по декабрь 2021 г. были обследованы 72 диализных пациента. Критериями включения были возраст старше 18 лет, длительность проводимой терапии программным ГД более 3-х мес на момент включения в исследование, подписание информированного согласия. В исследование не включались лица старческого возраста, с постоянной формой фибрилляции предсердий, наличием артериовенозных фистул на обеих руках, величиной eKt/V <1,2, пациенты, перенесшие острый инфаркт миокарда и острое нарушение мозгового кровообращения давностью не более 30 дней, с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности и сахарного диабета, пропуском двух и более сеансов ГД в течение месяца, предшествующего включению пациента в исследование.

На третьем этапе после исходного обследования была отобрана группа пациентов, которой назначали небиволол. Дозу препарата титровали от 2,5 до 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 [Bailie et al., 2022].

Все пациенты получали ЗПТ 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. Эффективность ГД оценивали с применением индекса eKt/V. Для его расчета концентрацию мочевины определяли до начала и после завершения первого в течение недели сеанса ГД. При проведении программного ГД средняя скорость кровотока составляла 240 мл/мин (150–350 мл/мин), а скорость потока диализирующего раствора достигала 500 мл/мин. Объем ультрафильтрации рассчитывали на основании разницы между текущей массой тела пациента и его сухим весом, который устанавливали по результатам взвешивания до и после процедуры.

Анализ полученных данных был выполнен с использованием пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 25 с расширением PSM (IBM, США), программного обеспечения Jamovi (версия 2.3.3), свободно распространяемого статистического приложения с открытым исходным кодом. В проспективном этапе исследования с целью выравнивания данных в сравниваемых группах проведена псевдорандомизация (PSM, propensity score matching). С целью выявления зависимостей между отдельными признаками был проведен однофакторный, а затем многофакторный логистический регрессионный анализ. Расчет отношения шансов (ОШ) и относительного риска (ОР) в многофакторной логистической регрессии выполнен с учетом 95% доверительного интервала (ДИ). 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).

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 $+ 2{,}31 \times RWTT_{100\text{-}60} < 162{,}7$ мс $+ 1{,}98 \times PWVao_{100\text{-}60} > 10{,}2$ м/с $+ 3{,}76 \times AIx > –16{,}5\%$).
4. Использование небиволола в комбинированной гипотензивной терапии эффективно в коррекции показателей центрального АД, высокой ВАД и частоты ИДГ у пациентов на программном гемодиализе.

Степень достоверности работы

Работа выполнена на достаточном объеме материала (131 пациент на ретроспективном и 72 пациента на кросс-секционном и проспективном этапах), основана на принципах доказательной медицины. Достоверность полученных научных результатов обусловлена применением современных инструментальных методов исследований, экспертизой первичной документации и использованием адекватных методов статистической обработки данных, соответствующих характеру распределения изучаемых показателей и поставленным задачам исследования. Основные положения и выводы исследования не противоречат данным отечественной и зарубежной литературы.

Апробация результатов исследования

Основные результаты диссертационного исследования были представлены на III Всероссийской конференции молодых терапевтов в рамках Терапевтического форума «Мультидисциплинарный больной» (Москва, 2019); XIV и XV Национальных конгрессах терапевтов (Москва, 2019, 2020); V Всероссийской конференции молодых ученых и студентов с международным участием «ВолгаМед» (Н. Новгород, 2019); 8-ой и 12-ой Всероссийских конференциях «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы» (Самара, 2019, 2023); III, IV, V Всероссийских научно-практических конференциях РКО «Нижегородская зима» (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 используются в лечебной и диагностической работе пульмо-нефрологического отделения и отделения амбулаторного диализа ГБУЗ НО «НОКБ им. Н.А. Семашко» города Н. Новгорода. Материалы представленного исследования внедрены в учебный процесс кафедры терапии и общей врачебной практики ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России при изучении дисциплин «Поликлиническая терапия», «Дифференциальная диагностика и основы терапии в нефрологии», «Терапия», «Общая врачебная практика (семейная медицина)», читаемых студентам и ординаторам по

направлениям подготовки (специальности) 31.05.01 Лечебное дело, 31.08.49 Терапия, 31.08.54 Общая врачебная практика (семейная медицина).

Личное участие автора

Представленная научно-квалификационная работа выполнена автором самостоятельно на всех этапах исследования. Личный вклад автора включал проведение анализа отечественных и зарубежных литературных источников, разработку концепции исследования, определение его цели и задач, выбор методов исследования, а также клиническое обследование пациентов. Автором осуществлены интерпретация полученных результатов и их статистическая обработка. Формулирование выводов и практических рекомендаций выполнены лично диссертантом. Подготовка публикаций по материалам исследования, а также представление результатов работы в виде печатных материалов, стендовых сообщений и устных докладов также осуществлялись автором самостоятельно.

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».

Соответствие паспорту специальности

Научные положения представленной работы соответствуют паспорту специальности 3.1.18. Внутренние болезни по нескольким направлениям исследований: 1. Изучение этиологии и патогенеза заболеваний внутренних органов: дыхания, сердечно-сосудистой системы, пищеварения, почек, соединительной ткани и суставов во всем многообразии их проявлений и сочетаний. 2. Изучение клинических и патофизиологических проявлений патологии внутренних органов с использованием клинических, лабораторных, лучевых, иммунологических, генетических, патоморфологических,

биохимических и других методов исследований. 4. Изучение механизмов действия, эффективности и безопасности лекарственных препаратов и немедикаментозных способов воздействия. 8. Совершенствование методов персонализации лечения на основе внедрения пациент-ориентированного подхода в клиническую практику.

Публикации по теме научной квалификационной работы

По теме проведенного исследования опубликована 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. Среди них одна статья опубликована в журнале, входящем в международные реферативные базы данных. 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, в том числе 6 статей автора. Работа содержит 22 таблицы, иллюстрирована 12 рисунками.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Проблема сердечно-сосудистого риска у пациентов на программном гемодиализе

Несмотря на значительные усилия, направленные на профилактику, раннее выявление и лечение хронической болезни почек (ХБП), в последние годы наблюдается неуклонный рост числа пациентов с терминальной стадией ХБП, требующей проведения ЗПТ [22]. Количество этих пациентов, преимущественно за счет пациентов, получающих лечение программным ГД, постоянно увеличивается – в среднем на 10% в год [10, 38, 144, 151].

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 терминальной стадией ХБП является сердечно-сосудистая патология [29, 36, 57, 113]. Замечено, что смертность от сердечно-сосудистых заболеваний среди пациентов 40-55 лет, получающих лечение программным ГД, в 65 раз выше, чем в общей популяции [119].

Однако, существующий риск сердечно-сосудистых осложнений связан не только с методом ЗПТ. Значительную роль в возникновении и стремительном прогрессировании сердечно-сосудистой патологии у пациентов на ГД играют специфические гемодинамические особенности диализной популяции: высокая частота резистентной АГ [148]; измененный профиль АД, сочетающий в себе отсутствие ночного снижения АД, прогрессирующее увеличение АД между процедурами ЗПТ и его снижение во время сеанса ГД [122]; особенности внутрисердечной гемодинамики, обусловленные структурно-функциональными изменениями сердца и его проводящей системы [1]; процессы макрососудистого ремоделирования и эндотелиальная дисфункция, обуславливающие повышение показателей артериальной ригидности [131]; интрадиализные осложнения, затрудняющие подбор антигипертензивной терапии (АГТ) и снижающие

адекватность процедуры ГД [154]; гипергидратация [159]; наличие постоянного сосудистого доступа, являющееся толчком к изменению центральной гемодинамики вследствие увеличения нагрузки на правые отделы сердца [130]. Формирующийся при этом неблагоприятный гемодинамический статус способствует возникновению сердечно-сосудистых осложнений, которые в итоге определяют неблагоприятный прогноз у диализных пациентов.

По данным диализных центров, до 95% лиц на гемодиализе имеют АГ. При этом АГТ получают от 59 до 89% из них, а адекватный контроль АГ имеют лишь 38% [2, 4, 18]. АГ в условиях отсутствия адекватной коррекции является независимым фактором риска гипертрофии левого желудочка, запускающим механизм патологического ремоделирования миокарда еще на начальных стадиях ХБП [35, 100]. Ремоделирование миокарда приводит к ухудшению его функции, клиническими последствиями которого являются нарушения ритма сердца и прогрессирование хронической сердечной недостаточности [60, 74, 106].

Прогностическое значение периферического АД хорошо известно. Тем не менее накопленные в настоящее время данные убедительно свидетельствуют, что показатели центрального АД более точно коррелируют с уровнем риска развития сердечно-сосудистых осложнений, чем АД в плечевой артерии [14, 21, 37]. Показано, что именно нарушение суточного профиля АД и повышение показателей центрального АД являются независимыми предикторами сердечно-сосудистой смертности у пациентов на ГД, детальное изучение которых представляет все больший клинический и научный интерес [116]. Однако, в доступной литературе последних лет можно встретить лишь единичные работы в этом направлении.

Таким образом, несмотря на совершенствование методов ЗПТ и повышение выживаемости пациентов с терминальной стадией ХБП, сердечно-сосудистые заболевания продолжают оставаться ведущей причиной госпитализаций и смертности в диализной популяции. Высокая распространенность АГ, нарушения суточного профиля АД, гипергидратация, структурно-функциональное ремоделирование сердца и сосудов, а также особенности центральной гемодинамики формируют неблагоприятный гемодинамический статус,

способствующий развитию сердечно-сосудистых осложнений и ухудшению прогноза у пациентов на программном ГД. В связи с этим особый интерес представляет комплексная оценка показателей периферического и центрального АД, а также параметров центральной гемодинамики, которые могут иметь важное значение для стратификации сердечно-сосудистого риска, оптимизации АГТ и улучшения клинических исходов у данной категории пациентов.

1.2. Особенности синдрома артериальной гипертензии у пациентов на гемодиализе

Одним из ведущих механизмов формирования и поддержания АГ у пациентов на ГД является хроническая перегрузка натрием и объемом. В условиях утраты почечной экскреторной функции и интермиттирующего характера ГД положительный натриевый баланс способствует увеличению внеклеточного объема, междиализному приросту массы тела, повышению преддиализного и амбулаторного АД, а также увеличению сердечно-сосудистой нагрузки [146, 149]. Особое значение имеет не только абсолютный объем удаляемой жидкости, но и адекватность достижения «сухого веса», концентрация натрия в диализате, пищевое потребление соли и выраженность остаточной функции почек [117, 138, 147]. При этом клиническая оценка гипергидратации часто недостаточно точна, что обосновывает использование дополнительных методов контроля волемического статуса, включая биоимпедансный анализ и ультразвуковую оценку застоя в легких [54].

Для пациентов на ГД характерна хроническая гиперактивация симпато-адреналовой системы (САС), которой отводится существенная роль в развитии АГ [121]. Несмотря на утрату основных функций, почки в течение длительного времени продолжают оставаться источником выраженной симпатической афферентной импульсации, способствующей поддержанию повышенного уровня артериального давления. Именно сохранность пораженных собственных почек, а не сам факт ЗПТ, ассоциирована с повышением симпатической активности, тогда

как билатеральная нефрэктомия сопровождается ее уменьшением [113]. Дополнительным аргументом в пользу ключевой роли САС в развитии АГ служит дефицит реналазы – фермента, обеспечивающего метаболизм катехоламинов и синтезируемого почечной тканью [101].

У пациентов, получающих ЗПТ, нередко отмечается гиперактивация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [137]. Одним из возможных механизмов повышения активности ренина плазмы и последующего увеличения артериального давления рассматриваются колебания концентраций натрия и калия [149]. По данным ряда исследований, в междиализный период наблюдается значительное возрастание как активности ренина, так и уровня альдостерона в плазме крови. Предполагается, что данное явление связано с сохраненной функцией части нефронов, способных реагировать на острые изменения внутрисосудистого объема, возникающие вследствие ультрафильтрации [139]. Вместе с тем значение РААС в поддержании АГ на терминальной стадии ХБП представляется менее существенным по сравнению с додиализным этапом заболевания. Показано, что стабилизация волемического статуса, устранение белково-энергетической недостаточности и снижение выраженности системного воспалительного ответа оказывают более выраженное влияние на нормализацию активности ренина плазмы и концентрации альдостерона, чем применение ингибиторов ангиотензин превращающего фермента (иАПФ) или блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА II) [140]. Таким образом, роль РААС в патогенезе АГ у пациентов, находящихся на диализе, остается недостаточно изученной и требует дальнейшего уточнения.

Наряду с периферическим АД у пациентов на ГД существенное значение имеют изменения центральной гемодинамики, отражающие непосредственную нагрузку давлением на сердце и крупные артерии. Для данной категории больных характерны повышение центрального систолического и пульсового давления, увеличение скорости распространения пульсовой волны, индекса аугментации и раннее возвращение отраженной волны, что способствует росту постнагрузки на левый желудочек, снижению субэндокардиальной перфузии и прогрессированию

сердечно-сосудистого ремоделирования [59, 116]. Показатели центральной гемодинамики могут изменяться в течение процедуры ГД под влиянием ультрафильтрации, волемического статуса и сосудистого тонуса, поэтому их оценка рассматривается как дополнительный инструмент стратификации сердечно-сосудистого риска и анализа механизмов нестабильности АД у пациентов, получающих программный ГД.

Суточные междиализные колебания волемического статуса являются важным патогенетическим звеном синдрома обструктивного апноэ сна у пациентов на ГД [45, 56]. У этой категории больных нарушения дыхания во сне встречаются значительно чаще, чем в общей популяции, а современные обзоры указывают на то, что распространенность синдрома апноэ сна у пациентов с ХБП достигает примерно 50-55%, при этом у пациентов с ХБП 5 стадии частота апноэ особенно высока [12, 46]. Один из наиболее убедительных механизмов – ночное перераспределение жидкости из нижних конечностей в область шеи, приводящее к уменьшению просвета верхних дыхательных путей [54]. Для такого фенотипа характерны ночная гипоксемия, нарушение циркадного ритма АД с формированием профилей «нон-диппер» и «найт-пикер», прогрессирование гипертрофии левого желудочка, а также повышение аритмогенного риска. Связь синдрома обструктивного апноэ сна с резистентной АГ в популяции диализных пациентов остается устойчивой: ряд работ показал многократное увеличение частоты резистентной АГ при сопутствующем апноэ сна, а современные обзоры подтверждают, что улучшение контроля волемического статуса и в отдельных случаях ночной ГД способны уменьшать выраженность как самого апноэ, так и неблагоприятного ночного гемодинамического профиля [13, 61, 159]. Возможно, в патологической связи этих нарушений имеет значение как причина и/или следствие изменение центральной гемодинамики. Последняя играет роль в формировании сердечно-сосудистого риска у таких больных.

Увеличение целевых показателей гемоглобина и применение более высоких доз эритропоэтин-стимулирующих препаратов могут сопровождаться повышением вязкости крови, что создает предпосылки для развития тромботических

осложнений и способствует дальнейшему прогрессированию эндотелиальной дисфункции (ЭД) [84, 121]. Наряду с этим одним из нежелательных последствий терапии эритропоэтин-стимулирующими препаратами является АГ, значение которой в клинической практике нередко недооценивается.

Патогенетическая связь между применением рекомбинантного эритропоэтина и повышением артериального давления во многом обусловлена увеличением содержания циркулирующего эндотелина-1 (ЭТ-1). Рост концентрации данного вазоактивного медиатора приводит к усугублению ЭД, вследствие чего нарушается физиологическое равновесие между вазодилатирующими и вазоконстрикторными механизмами. В результате доминирующее значение приобретают вазоконстрикторные реакции, а чувствительность сосудистой стенки к воздействию ангиотензина II и норадреналина существенно возрастает [89, 105]. Несомненно, представляет интерес дальнейшее изучение этого направления в цепи патогенеза развития АГ и связи данного состояния с гемодинамическими сдвигами у диализных пациентов.

Совокупность имеющихся данных свидетельствует о том, что формирование и поддержание АГ у пациентов на ГД обусловлены сложным взаимодействием нейрогуморальных, волемических и сосудистых механизмов. Гиперактивация САС и РААС, нарушения волемического статуса, синдром обструктивного апноэ сна, ЭД, а также особенности проводимой терапии анемии вносят существенный вклад в развитие гемодинамических нарушений и повышение сердечно-сосудистого риска [55]. При этом многие из перечисленных факторов тесно взаимосвязаны и способны потенцировать влияние друг друга, способствуя прогрессированию сердечно-сосудистого ремоделирования и ухудшению прогноза. Дальнейшее изучение их роли в формировании изменений центральной гемодинамики представляется важным для более глубокого понимания патогенеза АГ у пациентов на ГД и разработки эффективных подходов к ее коррекции.

1.2.1. Вклад сосудистой ригидности в развитии артериальной гипертензии

По мере прогрессирования ХБП развиваются грубые нарушения кальций-фосфорного гомеостаза, которые приводят к кальцификации аорты и артерий эластического типа. В условиях уремического окружения активизируются общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС) и ЭД, что, в сочетании с минеральными и костными нарушениями, заканчивается формированием артериосклероза [39, 90, 131]. Введение пациента в диализную программу стимулирует иммунную систему опосредованно через рост концентрации провоспалительных цитокинов. В частности, состав диализата, проникая через мембраны, вызывает повышенную продукцию интерлейкина-6. Источниками хронического воспалительного ответа могут стать и полимерные материалы: центральные венозные катетеры, артериовенозные графты. Таким образом, под действием стойко повышенных уровней провоспалительных цитокинов снижается активность оксида азота (NO), прогрессируют ЭД и ОПСС [132]. Конечным результатом этих процессов становится ремоделирование артерий преимущественно эластического типа.

Артериальная жесткость, определяемая как повышение скорости распространения пульсовой волны в аорте (PWVao), является важной детерминантой нестабильности междиализного АД [7, 9, 112]. Повышение жесткости аорты сопровождается ускорением распространения пульсовой волны и более ранним возвратом отраженной волны из периферических сосудов в фазу систолы. В результате возрастает центральное систолическое и пульсовое давление, увеличивается постнагрузка на левый желудочек, ухудшается коронарная перфузия в диастолу и создаются предпосылки для прогрессирования сердечно-сосудистого ремоделирования. У пациентов, получающих программный ГД, данные изменения усугубляются выраженными структурно-функциональными нарушениями сосудистой стенки и рассматриваются как один из ключевых механизмов повышения сердечно-сосудистого риска [27, 50].

В ряде исследований, посвященных изучению вклада артериальной жесткости в развитие АГ, продемонстрирована прямая корреляция между

систолическим АД (САД), пульсовым АД (ПАД) и PWVao; роль повышенной PWVao в формировании паттерна «нон-диппер», а также связь артериальной жесткости с длительностью междиализного интервала и междиализной прибавкой массы тела [52, 72]. Кроме того, показано, что повышение сосудистой ригидности сопровождается изменением показателей центральной гемодинамики, включая увеличение центрального систолического давления и индекса аугментации, которые в ряде исследований продемонстрировали более тесную связь с сердечно-сосудистыми осложнениями по сравнению с традиционно измеряемым плечевым АД [51, 58, 79]. Дополнительное значение имеет сосудистая кальцификация, являющаяся не только одним из ведущих факторов повышения артериальной жесткости, но и самостоятельным предиктором неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов и смертности у пациентов, находящихся на программном ГД [75]. В целом повышенная артериальная ригидность ассоциирована с неблагоприятным сердечно-сосудистым прогнозом и увеличением риска общей смертности у пациентов данной категории.

Таким образом, повышение сосудистой ригидности является одним из ключевых механизмов артериальной гипертензии у пациентов с ХБП 5 стадии, получающих лечение программным ГД. Нарушения кальций-фосфорного обмена, хроническое воспаление, ЭД, сосудистая кальцификация и ремоделирование сосудистой стенки способствуют увеличению артериальной жесткости, что проявляется ростом PWVao и сопровождается неблагоприятными изменениями как периферической, так и центральной гемодинамики. Установленные взаимосвязи между PWVao, уровнем САД и ПАД, нарушением циркадного ритма АД, параметрами междиализного периода и показателями центрального давления указывают на значимый вклад сосудистой ригидности в развитие сердечно-сосудистых осложнений у диализных пациентов. Несмотря на значительный объем накопленных данных, остаются недостаточно изученными механизмы взаимосвязи сосудистой ригидности с изменениями центральной гемодинамики и возможности их целенаправленной коррекции у пациентов, получающих программный ГД. Более глубокое понимание феномена артериальной жесткости позволит

совершенствовать подходы к стратификации риска и оптимизации лечения данной категории больных.

1.2.2. Феномен интрадиализной гипертензии

Для большинства пациентов, получающих лечение программным ГД, характерна специфическая картина изменений АД в течение интрадиализного и междиализного периодов. Так, происходит прогрессирующее увеличение АД между процедурами ЗПТ и его стремительное снижение во время сеанса ГД [98]. Тем не менее, часть диализных пациентов имеет аномальный гемодинамический ответ на ультрафильтрацию с повышением АД во время или сразу после сеанса ГД [145]. Описанное явление известно как интрадиализная гипертензия (ИДГ). Важно отметить, что наличие ИДГ не только усложняет контроль АД, способствует прогрессированию гипертрофии левого желудочка [60] и снижает адекватность ГД у данных лиц, но и является независимым фактором риска общей и сердечно-сосудистой смертности [95]. Так, в исследовании C. Yang и соавт., включавшем 115 пациентов на ГД, повышение САД> 5 мм рт.ст. было ассоциировано почти с четырехкратным увеличением риска общей смертности [164]. В более крупном исследовании, основанном на ретроспективном анализе амбулаторных карт 37,094 диализных пациентов, наличие ИДГ в более чем 67% сеансов ГД было связано не только с высоким риском общей и сердечно-сосудистой смертности, но также риском госпитализации (ОР 1,42; 95% ДИ 1,26-1,62) [55].

Одной из существенных проблем изучения ИДГ является отсутствие общепринятого диагностического критерия данного состояния. Несмотря на то, что феномен повышения АД во время или непосредственно после сеанса ГД описывается в литературе уже несколько десятилетий, единое определение ИДГ до настоящего времени не выработано. В различных исследованиях использовались неодинаковые пороговые значения и подходы к оценке динамики АД, что существенно затрудняет сопоставление полученных результатов.

Наиболее ранние работы определяли ИДГ как повышение среднего артериального давления не менее чем на 15 мм рт.ст. во время или сразу после процедуры гемодиализа. В настоящее время наиболее обоснованным считается определение ИДГ как повторяющегося повышения систолического артериального давления не менее чем на 10 мм рт.ст. от начала к окончанию гемодиализа, особенно в сочетании с сохраняющейся постдиализной гипертензией [95]. Именно этот критерий в наибольшей степени ассоциирован с неблагоприятными сердечно-сосудистыми исходами и общей смертностью [153]. Наряду с этим в ряде исследований использовались менее строгие определения, основанные на любом повышении САД во время процедуры, либо на приросте постдиализного САД более чем на 5 мм рт.ст. по сравнению с преддиализным уровнем. Таким образом, в зависимости от выбранного критерия частота выявления ИДГ может существенно варьировать даже в сходных популяциях пациентов. Отсутствие унифицированного определения привело к значительной гетерогенности эпидемиологических данных и сделала затруднительным сравнение результатов исследований, проведение метаанализов и формирование обоснованных клинических рекомендаций.

Дополнительные сложности связаны с высокой ВАД у диализных пациентов [108]. Повышение АД во время отдельного сеанса может носить случайный характер и быть обусловлено особенностями ультрафильтрации, изменением объема циркулирующей крови, колебаниями активности симпатической нервной системы или техническими факторами измерения. По этой причине многие современные авторы подчеркивают необходимость выделения не единичных эпизодов, а устойчивой или рецидивирующей ИДГ, наблюдаемой на протяжении нескольких последовательных процедур [145]. Такой подход позволяет более надежно идентифицировать пациентов с клинически значимым нарушением регуляции АД.

До настоящего момента предметом дискуссий остаются патофизиологические механизмы ИДГ. Повышение интрадиализного АД может быть связано с неспособностью достичь оптимального «сухого веса» в условиях

хронической объемной перегрузки [48], падением концентрации высокодиализируемых гипотензивных препаратов во время сеанса ГД [17], избыточной активностью РААС и САС, приводящей к увеличению ударного объема и/или ОПСС [153], повышением уровня ЭТ-1 и уменьшением выработки NO [89, 111].

Учитывая потенциальную роль ЭТ-1 и NO в генезе ИДГ, можно рассматривать этот патофизиологический механизм в качестве перспективной мишени АГТ. До настоящего времени нет исследований по применению антагонистов ЭТ-1 в целях снижения интрадиализного АД, однако есть работы по использованию бета-адреноблокаторов (БАБ), демонстрирующие возможности отдельных представителей этого класса решать проблему ИДГ.

В проспективном клиническом исследовании J.K. Inrig и соавт. в течение 12 недель оценивалось влияние карведилола – БАБ с вазодилатирующими свойствами – на показатели АД и функциональное состояние эндотелия у 25 пациентов с ИДГ. Применение карведилола ассоциировалось с улучшением показателей поток-зависимой дилатации плечевой артерии (с 1,03% до 1,40%; p=0,02), уменьшением числа случаев ИДГ (с 77% до 28%; p<0,001), снижением САД как после сеанса ГД, так и в течение 44-часового мониторирования АД. Однако, необходимо отметить, что использование карведилола в этом исследовании не повлияло на концентрации ЭТ-1 и параметры жесткости сосудистой стенки [110].

A. Bikos и соавт. в рандомизированном перекрестном исследовании сравнивает эффективность небиволола и ирбесартана в лечении 38 пациентов с ИДГ, используя два режима назначения препаратов: однократный прием за 1 час до сеанса ГД и АГТ в течение 1 недели. Пациенты, получавшие однократную дозу любого препарата, имели более низкое постдиализное АД по сравнению с исходным (САД: p = 0,013 для небиволола; p = 0,003 для ирбесартана; диастолическое АД (ДАД): p = 0,027 для небиволола; p = 0,104 для ирбесартана). В отношении параметров интрадиализной гемодинамики только однократный прием небиволола имел тенденцию к снижению интрадиализных САД (p = 0,165), ДАД (p = 0,116), но не однократный прием ирбесартана (p = 0,349; p = 0,274;

соответственно). После недельного приема оба препарата достоверно снижали уровни постдиализного АД и показатели АД по данным суточного мониторирования АД (СМАД). Однако, в случае интрадиализных САД и ДАД достоверные результаты были получены лишь на фоне небиволола [142]. К сожалению, рассматриваемое исследование не проводило параллельную оценку уровней ЭТ-1 или NO.

Вклад жесткости сосудистой стенки в развитие ИДГ может иметь важное значение. Но в настоящий момент этот механизм развития ИДГ только изучается [24, 25]. Несмотря на накопленный объем данных, отсутствие унифицированных диагностических критериев и многообразие патофизиологических механизмов существенно затрудняют изучение данного состояния и разработку единых подходов к его ведению. В развитии ИДГ могут принимать участие нарушения волемического статуса, гиперактивация РААС и САС, ЭД, дисбаланс вазоактивных факторов, а также особенности проводимой АГТ. Результаты клинических исследований свидетельствуют о перспективности использования отдельных БАБ для коррекции ИДГ, однако механизмы их влияния на интрадиализную гемодинамику требуют дальнейшего уточнения. Особый интерес представляет изучение роли сосудистой ригидности и ее взаимосвязи с изменениями центральной гемодинамики, что может способствовать более глубокому пониманию патогенеза ИДГ и разработке эффективных стратегий профилактики и лечения данного состояния.

1.2.3. Вариабельность артериального давления

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 [62, 109]. Именно временные интервалы, на протяжении которых оценивается АД, положены в основу современной классификации вариабельности артериального давления (ВАД), определяют патогенетический смысл различных типов ВАД и их роль в

прогнозировании сердечно-сосудистых осложнений [157]. ВАД представляет собой интегральный гемодинамический показатель, который объединяет влияние гуморальных и нейрорефлекторных систем, разнообразные поведенческие факторы, а также индивидуальный ответ на проводимую АГТ [31].

Известно, что высокая ВАД влияет на поражение органов-мишеней даже при нормальном уровне АД. Несмотря на это, продолжительное время считалось, что ВАД является маркером имеющейся патологии, нежели независимым предиктором сердечно-сосудистых осложнений. Однако, в настоящий момент большинство исследований признают самостоятельную прогностическую ценность этого показателя [91].

Высокой ВАД способствуют широко распространенные среди диализных пациентов сердечно-сосудистые осложнения [107], повышенная активность САС и РААС, нарушения барорефлекторного контроля, уменьшение эндотелийзависимой вазодилатации на действие прессорных стимулов [124]. Значительный вклад в повышение ВАД вносит и интермиттирующий характер ГД, приводящий к нефизиологическим колебаниям АД во время процедуры ЗПТ за счет изменения объема внеклеточной жидкости и концентрации электролитов, отсутствию ночного снижения АД и постепенному нарастанию САД в междиализный период [136].

В настоящее время накоплено достаточно данных о связи как краткосрочной, так и долгосрочной ВАД с риском неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, общей и сердечно-сосудистой смертности в популяции диализных пациентов [158]. Также ряд исследований продемонстрировал достоверное влияние долгосрочной ВАД на скорость прогрессирования клапанных пороков сердца и риск дисфункции сосудистого доступа у пациентов на ГД [99, 130].

В качестве предиктора неблагоприятных сердечно-сосудистых событий ВАД потенциально имеет большее значение среди пациентов, получающих лечение программным ГД, нежели в общей популяции. В ретроспективном исследовании J. Wang и соавт. долгосрочная вариабельность САД у диализных пациентов составила 10,7 мм рт.ст. [155]. Аналогичный результат был получен при апостериорном анализе данных французского исследования FOSIDIAL, где индекс

вариабельности для САД был равен 10,43 мм рт.ст. [157]. И в том и в другом случае показатели ВАД для пациентов на ГД были существенно выше среднего значения ВАД в общей популяции, составляющего 6,8 мм рт.ст.

Дополнительные сложности в оценке ВАД создает отсутствие пороговых значений вариабельности у пациентов на ГД, а также множество индексов ВАД, прогностическая ценность которых нуждается в дальнейшем изучении.

Большинство показателей вариабельности описывается величиной стандартного отклонения от среднего значения АД (SD) или родственными SD индексами. Эти параметры широко доступны для расчета в клинической практике, не требуют специальных знаний по математическому моделированию, легко воспроизводимы и дают общее представление о колебаниях АД в краткосрочной перспективе. С целью оценки ВАД применяются также более сложные методы анализа, к которым относятся расчет остаточного стандартного отклонения АД (RSD) и истинная средняя вариабельность АД (ARV) [8, 34].

Так, в рамках изучения среднесрочной и долгосрочной ВАД может наблюдаться тенденция к снижению АД с течением времени на фоне проводимой АГТ. В таких случаях использование индекса SD приводит к переоценке ВАД, в то время как показатель RSD способен нивелировать вклад динамики АД в величину вариабельности. *Рисунок 1 а, б* демонстрирует варианты изменения АД на примере двух гипотетических пациентов: один из них имеет тенденцию к снижению АД с течением времени, а другой – нет. В первом случае значение RSD существенно меньше SD (10,3 мм рт.ст. против 16,7 мм рт.ст.), что позволяет предположить, что большая часть наблюдаемой вариабельности, рассчитанной с помощью индекса SD, обусловлена общей тенденцией к снижению АД, а не истинной вариабельностью. Во втором же примере значения SD и RSD практически совпадают (15,2 мм рт.ст. и 15,0 мм рт.ст., соответственно). Принципиальным недостатком расчета RSD является предположение о линейной зависимости АД от времени, которая может не совсем точно отражать характер изменений, наблюдаемых в реальной клинической практике.

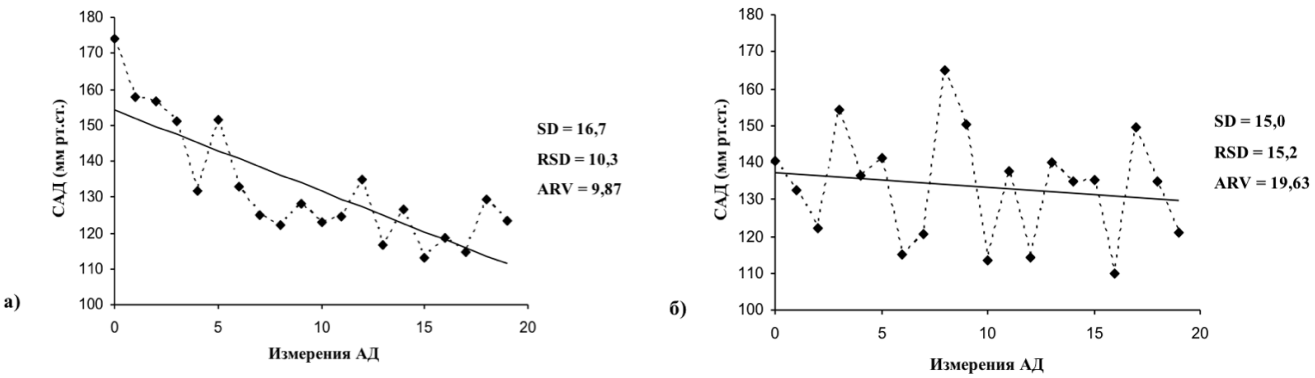


Рисунок 1 – Сравнение индексов ВАД у пациентов а) с тенденцией к снижению АД, б) без значимой тенденции к снижению АД

В качестве альтернативы родственным SD индексам для количественной оценки ВАД используется показатель ARV, усредняющий абсолютную разность уровней АД между последовательными измерениями. ARV учитывает последовательность, в которой выполнялись измерения, и имеет меньшую чувствительность к относительно низкой частоте измерений АД на протяжении исследования [19]. При наличии тенденции к снижению АД с течением времени, ARV будет иметь меньшее значение, чем соответствующий индекс SD, и не будет зависеть от линейного характера зависимости АД от времени (*Рисунок 1 а*). Напротив, больший показатель ARV будет свидетельствовать о значительной разности АД в соседних измерениях (*Рисунок 1 б*). Независимую связь высоких значений ARV и риска сердечно-сосудистой смертности диализных пациентов продемонстрировали проспективное исследование Y. Feng и ретроспективное когортное исследование R. Liao, в которых предсказательная способность AVR превзошла прочие показатели ВАД [61, 62].

Независимое прогностическое значение долгосрочной ВАД для оценки риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов на ГД делает этот показатель новой перспективной мишенью для АГТ. Вероятные механизмы влияния гипотензивных препаратов на ВАД включают в себя снижение среднего уровня АД, модуляцию регуляторной функции САС и повышение чувствительности барорецепторного рефлекса, а также улучшение показателей артериальной жесткости [56, 66]. Кроме того, уровень ВАД у пациентов,

получающих гипотензивные препараты, может отражать как индивидуальный ответ на проводимое лечение и эффективность различных схем АГТ, так и приверженность пациента к терапии. Однако, несмотря на очевидную практическую значимость таких работ, этой проблеме посвящено ограниченное количество исследований.

Представленные литературные данные свидетельствуют о том, что ВАД является важной характеристикой гемодинамического статуса пациентов на ГД и обладает самостоятельным прогностическим значением в отношении сердечно-сосудистых осложнений и смертности. Формированию высокой ВАД способствуют как особенности сердечно-сосудистой патологии и нейрогуморальной регуляции у данной категории больных, так и интермиттирующий характер процедуры ГД, сопровождающийся выраженными изменениями волемического статуса и уровня АД. Несмотря на наличие различных методов количественной оценки ВАД, включая индексы SD, RSD и ARV, вопросы выбора оптимального показателя и определения его пороговых значений у пациентов на ГД остаются предметом дальнейшего изучения. В этой связи оценка ВАД представляет значительный научный и практический интерес не только как инструмент стратификации сердечно-сосудистого риска, но и как потенциальная мишень АГТ, способная отражать эффективность проводимого лечения и особенности гемодинамического ответа у пациентов, получающих программный ГД.

1.3. Современный взгляд на особенности гемодинамики и возможности ее оценки у пациентов на гемодиализе

Процедура ГД принципиально меняет условия, в которых регистрируется АД, что существенно влияет на подходы к интерпретации показателей. Быстрые сдвиги волемического статуса, изменения темпа ультрафильтрации, натриевого баланса и сосудистого тонуса в ходе процедуры закономерно сопровождаются выраженными интрадиализными колебаниями АД. В результате преддиализные,

интрадиализные и постдиализные значения АД отражают в первую очередь текущую переносимость сеанса и гемодинамическую устойчивость пациента, а не его обычную междиализную гемодинамическую нагрузку. Кроме того, измерения АД в диализном зале выполняются в клинически напряженные моменты начала и завершения процедуры и не всегда подчинены строгой стандартизации, поэтому их следует рассматривать скорее как ситуационный инструмент мониторинга, чем как надежный эпидемиологический маркер АГ. Эта логика нашла поддержку в современных международных рекомендациях. Так, британская ассоциация нефрологов и специалистов по лечению почек подчеркивает, что рутинные преддиализные и постдиализные измерения плохо отражают среднее междиализное АД и должны использоваться прежде всего для контроля безопасности процедуры, а не как главный ориентир долгосрочного антигипертензивного ведения [43].

С клинической точки зрения более информативным остается контроль АД вне диализного зала, прежде всего домашнее измерение АД у пациентов, получающих ГД [109]. Не случайно именно домашнему мониторированию АД отводится важная роль и в современных рекомендациях для общей популяции [3]. По сравнению с перидиализными значениями домашние измерения точнее отражают междиализную АГ, а при сопоставлении с СМАД демонстрируют более высокую диагностическую и прогностическую ценность. В этом отношении СМАД по-прежнему сохраняет статус референтной методики; вместе с тем в реальной практике его повсеместное использование ограничено трудностями наложения манжеты у пациентов с сосудистым доступом, неудобством для больного, нарушением сна и финансовой недоступностью в части центров.

Данные ряда рандомизированных клинических исследований (РКИ), систематизированные R. Agarwal и соавт., ранее уже указывали, что именно динамика домашнего АД, сопоставляемая с СМАД, позволяет реалистичнее оценивать истинную распространенность АГ и эффективность АГТ у пациентов диализной популяции, чем перидиализные измерения [48]. Эта позиция в настоящее время получила дополнительную экспериментальную поддержку. В

открытом рандомизированном исследовании M. Silva и соавт. антигипертензивная тактика, основанная на домашнем мониторинге АД, обеспечивала лучший контроль междиализного АД по данным СМАД по сравнению с тактикой, ориентированной на преддиализные значения; при этом различий по индексу массы миокарда левого желудочка за 6 месяцев получено не было [81]. В пилотном РКИ N. Bansal и соавт. у 50 диализных был показан высокий уровень приверженности и практическая выполнимость стратегии, ориентированной на домашний контроль АД [103]. Наконец, в многоцентровом открытом исследовании Chen и соавт. веб-программа домашнего мониторинга АД у 165 больных улучшила контроль преддиализного АД: доля пациентов с АД <140/90 мм рт.ст. выросла с 30% до 48% в группе вмешательства и снизилась с 37% до 25% в группе обычного ведения [63]. Важно отметить, что одновременно было получено статистически значимое снижение показателей как САД, так и ДАД.

Недостаточное внимание к методике измерения АД у пациентов на ГД во многом объясняет противоречивость данных о связи АД с кардиоваскулярными исходами, в том числе со смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний. Именно поэтому в более ранних работах снижение перидиализного АД не всегда сопровождалось улучшением выживаемости, а увеличение самих цифр АД не демонстрировало ожидаемого роста частоты сердечно-сосудистых событий [6]. На этой основе была сформулирована U-образная модель, согласно которой снижение АД до определенного уровня ассоциировалось со снижением смертности, тогда как дальнейшее падение АД сопровождалось ее ростом [115]. Однако современное понимание этой проблемы сместилось: сама по себе «реверсивная эпидемиология» во многом является следствием того, что за основу брались именно диализные, а не междиализные показатели. В классическом анализе CRIC связь между АД и неблагоприятными исходами действительно была U-образной для диализных измерений, но становилась линейной для внецентровых значений, то есть ближе к общепопуляционной модели [12]. В наблюдательном исследовании J. Jankowski и соавт. также было показано, что почти у трети пациентов домашнее АД систематически превышало преддиализное; у этих больных был выше индекс

массы миокарда левого желудочка, что косвенно указывало на риск недооценки АГ и, соответственно, недостаточного лечения при ориентации только на показатели в диализном зале [113].

В настоящее время оптимальные целевые уровни АД у пациентов, получающих программный ГД, окончательно не установлены, что обусловлено ограниченным количеством РКИ, отсутствием единого подхода к измерению АД и неоднозначностью данных о связи различных уровней АД с клиническими исходами. В качестве ориентировочных значений в экспертном консенсусе European Renal Association (ERA) и European Society of Hypertension (ESH) предлагаются преддиализное АД <140/90 мм рт.ст. и домашнее АД <135/85 мм рт.ст., однако данные рекомендации преимущественно основаны на экспертном мнении и требуют дальнейшего подтверждения в специально спланированных исследованиях [43]. Следует учитывать, что чрезмерно интенсивный контроль АД может сопровождаться ухудшением перфузии органов-мишеней и повышением риска неблагоприятных почечных и сердечно-сосудистых событий. По этой причине современные отечественные рекомендации просят воздержаться от рутинного снижения САД до значений ≤120 мм рт.ст., подчеркивая необходимость тщательного мониторинга клинического состояния и функции почек при достижении низких уровней АД [38, 41].

С практической точки зрения неверно ограничиваться только САД. Не меньшее значение имеют ДАД, ПАД и вариабельность АД, поскольку именно эти параметры лучше отражают артериальную ригидность, пульсовую нагрузку и нестабильность гемодинамики [85]. Классические крупные исследования, суммарно включавшие десятки тысяч диализных пациентов, показали, что рост ПАД тесно связан с ухудшением прогноза: в одном из крупнейших когортных анализов каждое увеличение постдиализного ПАД на 10 мм рт.ст. сопровождалось ростом риска смерти на 12%, тогда как более высокое постдиализное САД демонстрировало обратную связь с летальностью [91]. Более новые данные расширили эту концепцию: в 2024 году было показано, что повышенная междиализная вариабельность домашнего САД также ассоциирована с ростом

общей смертности у пациентов на поддерживающем ГД [81]; а в исследовании 2022 года центральное АД также было связано с неблагоприятными исходами, но не превосходило амбулаторное АД по прогностической силе [116]. Следовательно, игнорирование ДАД, ПАД и вариабельности АД действительно способно приводить к ошибочной трактовке риска и, как следствие, к выбору неадекватной АГТ.

Современный взгляд на гемодинамику у пациентов на ГД уже не сводится к простой регистрации показателей АД. Для более точной оценки объемного статуса и скрытой перегрузки жидкостью все шире обсуждаются инструментальные методы, прежде всего СМАД, домашний мониторинг АД, ультразвуковая оценка интерстициального и альвеолярного отека, биоимпедансные технологии и системы мониторинга относительного объема крови [23, 44]. Несмотря на то, что их практическая значимость подтверждается рядом РКИ, данные остаются неоднородными. Так, в работе C. Loutradis и соавт. у 71 клинически эуволемичного, но гипертензивного пациента, на ГД стратегия снижения «сухого веса» с использованием ультразвуковой оценки интерстициального и альвеолярного отека приводила к эффективному уменьшению амбулаторного АД, а наблюдение за пациентами в течение следующих 12 месяцев подтвердило устойчивость этого эффекта [49]. В то же время метаанализ 21 РКИ, опубликованный в 2025 году, показал, что коррекция «сухой массы» с использованием биоимпеданса у 4239 диализных пациентов ассоциировалась со снижением сердечно-сосудистых событий на 21%, хотя цена такого подхода – некоторое увеличение частоты мышечных судорог [143]. Наконец, обновленный Кокрановский обзор по снижению концентрации натрия в диализате показал, что такая стратегия, вероятно, снижает АД и междиализную прибавку массы тела, но одновременно увеличивает риск судорог и интрадиализной гипотензии [97].

Отдельного внимания заслуживает оценка показателей центральной гемодинамики, которые в последние годы рассматриваются как дополнительные маркеры сердечно-сосудистого риска у пациентов на программном ГД. В отличие от плечевого АД, центральное систолическое и пульсовое давление

непосредственно отражают гемодинамическую нагрузку на миокард и магистральные артерии [133]. Для их неинвазивной оценки применяются методы аппланационной тонометрии лучевой или сонной артерии с последующим использованием передаточной функции, осциллометрические устройства с реконструкцией центральной пульсовой волны, а также системы амбулаторного мониторирования центрального АД [58]. Дополнительно оцениваются PWVao, индекс аугментации и характеристики отраженной волны, позволяющие судить о степени артериальной ригидности и сосудистой постнагрузке. У пациентов, получающих ГД, интерпретация этих показателей должна учитывать фазу диализного цикла, волемический статус, темп ультрафильтрации и время проведения измерения относительно процедуры. Современные исследования показывают, что параметры центральной гемодинамики связаны с гипертрофией левого желудочка, артериальной жесткостью и сердечно-сосудистыми исходами, однако их место в рутинной клинической практике диализных отделений окончательно не определено [59, 63, 96, 116].

Таким образом, современное представление о гемодинамике у пациентов, получающих программный ГД, выходит далеко за рамки традиционной оценки плечевого АД. Существенное значение имеют междиализный профиль АД, его вариабельность, показатели волемического статуса, а также параметры центральной гемодинамики, отражающие реальную нагрузку на сердечно-сосудистую систему. Рутинные измерения АД в диализном зале необходимы для контроля безопасности процедуры, однако их использование в качестве единственного критерия диагностики и мониторирования АГ представляется недостаточным. Внепроцедурные методы оценки, прежде всего домашнее мониторирование АД и СМАД, в сочетании с инструментальными технологиями контроля волемии и неинвазивной оценкой центральной гемодинамики позволяют более полно характеризовать состояние сердечно-сосудистой системы и индивидуализировать терапевтическую тактику. Комплексный подход к оценке гемодинамических нарушений у пациентов на ГД рассматривается в настоящее

время как наиболее перспективное направление повышения эффективности контроля АГ и снижения сердечно-сосудистого риска.

1.4. Перспективы медикаментозной коррекции артериальной гипертензии и артериальной ригидности для снижения сердечно-сосудистого риска в диализной популяции

Старт ЗПТ существенно меняет клиническое течение ХБП. Ликвидация гиперволемии, коррекция электролитных нарушений приводят к клиническому улучшению и расширяют возможности лечения больных, в том числе коррекции АГ. Большинство пациентов на ГД нуждается в назначении АГТ, независимо от применяемых диализных и диетических стратегий.

Общая польза применения гипотензивных препаратов у диализных пациентов была доказана в двух мета-анализах. Так, в исследовании R. Agarwal и соавт. АГТ больше чем на треть снижала риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий по сравнению с контрольной группой или группой плацебо (ОР 0,69; 95% ДИ 0,56-0,84) [47]. В мета-анализе H. Heerspink и соавт., включавшем 1679 пациентов, снижение АД на фоне АГТ также было ассоциировано с меньшим риском общей смертности и риском смерти от сердечно-сосудистых причин [80].

Согласно позиции Научного общества нефрологов России и Национальной ассоциации нефрологов России, выбор тактики антигипертензивной терапии у пациентов, получающих ЗПТ, представляет значительные трудности. Это обусловлено тем, что, с одной стороны, данная категория больных относится к группе очень высокого сердечно-сосудистого риска, что обосновывает необходимость эффективного контроля АД. С другой стороны, для пациентов на диализе характерна выраженная лабильность АД, вследствие чего чрезмерно интенсивная антигипертензивная терапия может приводить к эпизодам гипотензии. Последние ассоциированы с повышенным риском ишемического повреждения миокарда и головного мозга, а также с активацией вазопрессорных

нейрогуморальных механизмов, способствующих последующему повышению артериального давления [118].

В рекомендациях KDIGO по ведению артериальной гипертензии у пациентов с ХБП вопросы контроля АД у больных, получающих программный гемодиализ, были рассмотрены ограниченно вследствие недостаточности доказательной базы и отсутствия консенсуса относительно оптимальных методов оценки и целевых уровней АД [65, 114]. В определенной степени данный пробел восполнял упомянутый ранее совместный консенсус ERA и ESH, однако значительная часть представленных рекомендаций по-прежнему основана на экспертном консенсусе, что отражает сохраняющийся дефицит крупных РКИ в диализной популяции [43, 101].

При планировании АГТ в диализной популяции всегда возникает проблема корректировки доз назначаемых лекарственных препаратов и выбора режима АГТ. На способность лекарственных веществ проходить через диализные мембраны влияет ряд факторов: технические особенности процедуры ГД и характер диализной мембраны, длительность гемодиализа, размер молекулы лекарственного вещества, его гидрофильность, объем распределения, степень связывания с белками плазмы крови, проникновение лекарственного вещества в эритроциты, а также снижение межкомпартментного клиренса [16, 33]. Общий клиренс лекарственных веществ может быть представлен суммой трех составляющих: диализного клиренса, почечного клиренса и внепочечного клиренса. У пациентов, получающих лечение ГД, дозы препаратов должны быть увеличены в том случае, если диализный клиренс составляет 30% и более от суммы почечного и внепочечного клиренса.

Основные классы гипотензивных препаратов могут быть использованы в диализной популяции с учетом особенностей их фармакокинетики в условиях ЗПТ [92].

Имеются определенные противоречия, касающиеся показаний к назначению диуретиков. Большинство европейских экспертов полагает, что они неэффективны у пациентов на ГД и могут ограниченно применяться в случаях сохранения

остаточной функции почек [115]. Несмотря на это, ряд экспертов считает возможным продолжить назначение петлевых диуретиков, несмотря на утрату остаточной функции почек, с целью контроля волемического статуса, междиализной прибавки веса и уровня калия крови [28]. Для окончательного суждения о месте диуретиков в комплексном лечении АГ у диализных пациентов необходимо проведение масштабных исследований.

Блокаторы РААС широко применяются в качестве препаратов первой линии для лечения АГ во всем мире [3, 11]. Однако их эффективность у диализных пациентов не так очевидна, как в общей популяции пациентов с АГ. Результаты крупного исследования, посвященного применению иАПФ (фозиноприл), не продемонстрировали преимуществ препарата в отношении предотвращения сердечно-сосудистых событий, по сравнению с плацебо [157]. Три последовательно проведенных в Японии РКИ, изучавших гипотензивные и кардиопротективные эффекты БРА II сравнительно с другими гипотензивными средствами, дали противоречивые результаты. Риски развития сердечно-сосудистых событий оказались ниже в группе, получавшей БРА. Однако данные, полученные в ходе самого масштабного на сегодняшний день РКИ (469 пациентов, срок наблюдения – 3,5 года), эту закономерность не подтвердили. При одинаковой эффективности контроля АД частота встречаемости ИМ, инсульта, необходимости реваскуляризации миокарда и общей смертности были примерно одинаковы в леченной и контрольной группах. Последующий метаанализ проведенных исследований позволил авторам сделать заключение, что эффективная кардиопротекция в диализной популяции определяется успешностью гипотензивной терапии как таковой, а не назначением БРА II [40, 87]. В практическом применении блокаторов РААС необходимо учитывать также возможность их элиминации в ходе ГД. С этой точки зрения применение БРА II представляется более эффективным, так как большинство препаратов этой группы не диализируются.

Дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов (БКК) обладают мощным гипотензивным эффектом и широко применяются в диализной

популяции, в том числе у пациентов, находящихся в состоянии перегрузки объемом [162]. Тем не менее, к настоящему времени не проведены масштабные РКИ, посвященные изучению гипотензивных и кардиопротективных свойств БКК на больших выборках диализных пациентов. В ряде некрупных исследований продемонстрировано их положительное влияние на частоту встречаемости инсультов и коронарных реваскуляризаций по сравнению с плацебо [83]. Важно отметить, что фармакокинетика БКК не зависит от степени тяжести ХБП, препараты этой группы не элиминируются диализом и могут эффективно применяться в режиме 1 раз в сутки.

Положительные кардиопротективные эффекты антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМКР) продемонстрированы в ряде исследований [94]. Особый интерес представляют данные, касающиеся выраженного протективного действия АМКР в отношении внезапной сердечной смерти среди диализных пациентов. Однако, применение АМКР сопряжено с высоким риском гиперкалиемии, что может нивелировать положительные эффекты данной группы препаратов. Окончательное суждение об эффективности и безопасности АМКР, а также об их месте в комплексной терапии пациентов на ГД, стало возможным после публикации результатов крупных рандомизированных исследований ALCHEMIST и ACHIEVE.

Так, данные этих исследований не подтвердили ожидаемого кардиопротективного эффекта спиронолактона у пациентов, получающих программный ГД. В исследовании ALCHEMIST, включившем 644 пациента на ГД с высоким сердечно-сосудистым риском, частота первичной комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт, госпитализация по поводу сердечной недостаточности или реваскуляризация коронарных артерий) составила 16,7 и 16,5 случая на 100 пациенто-лет в группах спиронолактона и плацебо соответственно (ОР 1,00; 95% ДИ 0,75-1,34; p = 0,99) [134]. В исследовании ACHIEVE, включившем около 2500 пациентов, также не было выявлено достоверного влияния спиронолактона на риск сердечно-сосудистой смерти или госпитализации по поводу сердечной

недостаточности (ОР 0,92; 95% ДИ 0,78-1,09; p > 0,05) [135]. При этом применение спиронолактона сопровождалось более высокой частотой гиперкалиемии, в том числе клинически значимой, по сравнению с контрольной группой.

Медикаментозное влияние на артериальную ригидность у пациентов на ГД рассматривается как потенциальный способ снижения пульсовой нагрузки, центрального АД и риска сердечно-сосудистого ремоделирования. Теоретически уменьшению сосудистой жесткости могут способствовать препараты, воздействующие на РААС, БКК, статины, а также средства коррекции минерально-костных нарушений, поскольку данные группы препаратов способны влиять на сосудистый тонус, эндотелиальную функцию, воспаление и прогрессирование сосудистой кальцификации [30]. В частности, в рандомизированном исследовании M. Elsayed и соавт. у пациентов на программном ГД терапия аторвастатином сопровождалась стабилизацией каротидно-феморальной скорости распространения пульсовой волны и индекса аугментации, тогда как в группе плацебо отмечалось их прогрессирующее увеличение [88]. Вместе с тем результаты исследований, посвященных влиянию кальцимиметиков и коррекции вторичного гиперпаратиреоза на показатели артериальной жесткости, остаются противоречивыми и не позволяют сделать однозначное заключение о возможности целенаправленной медикаментозной коррекции сосудистой ригидности в диализной популяции. В связи с этим артериальную ригидность в настоящее время следует рассматривать скорее как перспективную терапевтическую мишень и маркер эффективности комплексной кардиопротекции, чем как самостоятельную конечную точку, определяющую выбор конкретного антигипертензивного препарата у пациентов на ГД.

К новым направлениям медикаментозной коррекции сердечно-сосудистого риска у пациентов с терминальной стадией ХБП относятся ингибиторы рецепторов ангиотензина и неприлизина, нестероидные АМКР и эндотелин-рецепторные антагонисты. Наибольший практический интерес в настоящее время представляет сакубитрил/валсартан. В крупном когортном исследовании D. Le и соавт., включившем 2868 пациентов с сердечной недостаточностью и сниженной

фракцией выброса, получающих программный ГД, применение сакубитрила/валсартана по сравнению с иАПФ/БРА ассоциировалось со снижением общей смертности на 18% (ОР 0,82; 95% ДИ 0,73-0,92) и риска госпитализаций по любой причине на 14% (ОР 0,86; 95% ДИ 0,79-0,93), при отсутствии достоверных различий по сердечно-сосудистой смертности (ОР 1,01; 95% ДИ 0,86-1,19) и госпитализациям по поводу сердечной недостаточности (ОР 0,91; 95% ДИ 0,82-1,02). Одновременно отмечалось снижение частоты гиперкалиемии (ОР 0,71; 95% ДИ 0,62-0,81) без увеличения риска гипотензии (ОР 0,99; 95% ДИ 0,83-1,19) [129]. В метаанализе 19 исследований, включившем 1597 пациентов на диализе, терапия сакубитрилом/валсартаном сопровождалась статистически значимым снижением систолического и диастолического АД, а также уменьшением частоты сердечно-сосудистых госпитализаций [86]. Перспективным направлением также являются нестероидные АМКР, прежде всего финеренон, однако пациенты на программном ГД в ключевые исследования данной группы практически не включались, что существенно ограничивает возможность экстраполяции полученных результатов на диализную популяцию. Аналогичным образом эндотелин-рецепторные антагонисты демонстрируют потенциальные преимущества в отношении коррекции эндотелиальной дисфункции и резистентной АГ, однако их клиническая эффективность и безопасность у пациентов на ГД требуют дальнейшего изучения.

Анализ результатов проведенных исследований позволяет заключить, что АГТ у пациентов, получающих лечение программным ГД, является важным инструментом снижения сердечно-сосудистого риска, однако ее эффективность определяется не только степенью контроля АД, но и особенностями фармакокинетики препаратов в условиях ЗПТ. Несмотря на доказанную пользу гипотензивной терапии в целом, данные о преимуществах отдельных классов препаратов в диализной популяции остаются неоднозначными, а большинство существующих рекомендаций основано на ограниченной доказательной базе. В связи с этим дальнейшее изучение возможностей медикаментозной коррекции АГ и сосудистой ригидности, а также их влияния на показатели центральной

гемодинамики и сердечно-сосудистые исходы представляет значительный научный и практический интерес для совершенствования ведения пациентов на ГД.

1.4.1. Роль бета-адреноблокаторов в лечении артериальной гипертензии у пациентов на гемодиализе

Рациональным обоснованием применения БАБ в лечении пациентов на ГД является блокада САС, находящейся в состоянии хронической гиперактивации, и эффективная профилактика сердечно-сосудистых осложнений с целью снижения рисков общей и сердечно-сосудистой смертности у данных пациентов [70, 104, 127, 150, 168].

Первым рандомизированным клиническим исследованием, показавшим эффективность применения БАБ, стало исследование G. Cice и соавт., проведенное на 114 диализных пациентах с дилатационной кардиомиопатией. На протяжении двух лет пациенты одной группы получали карведилол в дозе 50 мг в сутки, другой – плацебо. Терапия карведилолом была ассоциирована с меньшим риском общей (ОР 0,51; 95% ДИ 0,32-0,82; p<0,01) и сердечно-сосудистой (ОР 0,32; 95% ДИ 0,18-0,57; p<0,0001) смерти; меньшим риском госпитализаций (ОР 0,44; 95% ДИ 0,25-0,77; p<0,005) и меньшим риском госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН (ОР 0,19; 95% ДИ 0,09-0,41; p<0,00001) [68, 69]. Однако результаты наблюдательных исследований, посвященных сравнению отдельных представителей класса бета-адреноблокаторов, остаются неоднозначными. В ретроспективном когортном исследовании Assimon и соавт. стартовая терапия карведилолом была связана с увеличением риска общей (ОР 1,08; 95% ДИ 1,02-1,16; p < 0,05) и сердечно-сосудистой (ОР 1,18; 95% ДИ 1,08-1,29; p < 0,05) смертности по сравнению с терапией метопрололом [42]. В качестве возможного объяснения полученных результатов авторы рассматривают более высокую частоту эпизодов интрадиализной гипотензии в группе карведилола.

Вместе с тем результаты более поздних исследований не позволили однозначно подтвердить превосходство метопролола над другими БАБ. Так, в

крупном международном когортном исследовании C. Toye и соавт., включившем 10125 пациентов на ГД, после многофакторной корректировки не было выявлено достоверных различий по риску общей смертности между карведилолом и метопрололом (скорректированный ОР 0,98; 95% ДИ 0,85-1,13), а также между бисопрололом и метопрололом (скорректированный ОР 1,01; 95% ДИ 0,82-1,25). При этом применение атенолола ассоциировалось с наиболее благоприятными показателями выживаемости [77]. Полученные данные свидетельствуют о том, что клиническая эффективность БАБ у пациентов на ГД может определяться не только их фармакодинамическими свойствами, но и особенностями диализной элиминации, режимом дозирования и влиянием на интрадиализную гемодинамику.

Кардиопротективные свойства БАБ были подтверждены в исследовании HDPAL R. Agarwal и соавт., выполнившим прямое сравнение атенолола и лизиноприла в режиме 3 раза в неделю после сеанса ГД у 200 пациентов с АГ и гипертрофией левого желудочка. Оба препарата в одинаковой степени влияли на темпы прогрессирования гипертрофии. Несмотря на это, терапия лизиноприлом была ассоциирована с более высоким риском госпитализаций по поводу декомпенсации сердечной недостаточности (ОР 3,13; 95% ДИ 1,08-10,99; p = 0,021) и риском сердечно-сосудистой смерти (ОР 2,29; 95% ДИ 1,07-5,21; p = 0,021) [102]. Избыточный риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в группе лизиноприла привел к преждевременному прекращению исследования.

P. Georgianos и соавт. выполнил вторичный анализ данных исследования HDPAL с целью изучения различий между группами атенолола и лизиноприла в изменении PWVao. Авторами была выдвинута гипотеза о влиянии плейотропных эффектов лизиноприла – ингибировании пролиферативного эффекта ангиотензина II, синтеза коллагена, а также прогрессирования фиброза сосудистой стенки – на параметры сосудистой жесткости. Вопреки гипотезе, атенолол превосходил лизиноприл в способности влиять на PWVao (ОР 1,148; 95% ДИ 1,15-1,285; p = 0,03). Преимущество атенолола сохранялось после корректировки данных по возрасту, полу и расе пациентов. Однако, когда в многомерную статистическую модель была включена величина изменения 44-часового амбулаторного САД,

разница между лекарственными препаратами нивелировалась (ОР 1,12; 95% ДИ - 1,23-1,26; p=0,10) [93]. Таким образом, в диализной популяции атенолол имел преимущество перед лизиноприлом в снижении показателей PWVao. Тем не менее, наблюдаемые различия могут быть объяснены гипотензивным эффектом рассматриваемых препаратов, а не их непосредственным влиянием на жесткость сосудистой стенки.

Практический интерес вызывают результаты пилотного исследования J.K. Inrig и соавт., в котором изучалось влияние карведилола на частоту встречаемости ИДГ. Применение этого препарата привело не только к существенному снижению эпизодов интрадиализного подъема АД, но и к снижению САД в междиализном интервале в среднем на 7 мм рт.ст. [126].

Эффективность БАБ существенно зависит от их клиренса в ходе диализной сессии (*Таблица 1*). По мнению ряда экспертов, предпочтение следует отдавать недиализируемым препаратам, поскольку их протективный эффект сохраняется в ходе процедуры ЗПТ [5, 166]. Так, гидрофильный атенолол легко проходит через диализные мембраны в сравнении с липофильными агентами, такими как пропранолол или бисопролол. Вместе с тем, снижение почечной функции у пациентов с ХБП уменьшает скорость экскреции гидрофильных БАБ, что требует уменьшения их дозы и кратности приема. Высокий диализный клиренс БАБ способствует не только снижению их эффективности, но и увеличению риска серьезных аритмий и внезапной смерти [152, 168].

M. Weir и соавт. в ретроспективном когортном исследовании, включавшем 6588 диализных пациентов старше 66 лет, установил связь между способностью БАБ проходить через диализные мембраны и риском общей смертности. К высокодиализируемым БАБ были отнесены атенолол, ацебутолол и метопролола тартрат, который был назначен 69,8% лиц этой группы. В группе низкодиализируемых БАБ абсолютное большинство пациентов получало бисопролол (96,2%), часть пациентов – пропранолол. Прием высокодиализируемых БАБ был связаны с увеличением риска общей смертности (ОР 1,4; 95% ДИ 1,1-1,8; p < 0,01) [165]. Для того, чтобы подтвердить связь

полученных результатов с величиной диализного клиренса различных БАБ, M. Weir и соавт. повторили исследование с группами пациентов, не получающими ЗПТ методом программного ГД, и не получили достоверных различий (ОР 1,0; 95% ДИ 0,9-1,3; p = 0,71) [163].

Влияние БАБ различной степени селективности на риски общей и сердечно-сосудистой смертности описал T. Shireman и соавт. К селективным БАБ авторы отнесли атенолол и метопролол, к неселективным – карведилол и лабеталол. Было доказано, что применение селективных БАБ приводило к снижению риска общей (ОР 0,84; 99% ДИ 0,72-0,97; p = 0,0026) и сердечно-сосудистой (ОР 0,86; 99% ДИ 0,75-0,99; p = 0,0042) смертности [82]. Степень селективности БАБ определяет влияние лекарственного препарата на ОПСС как один из компонентов гипотензивного эффекта. Селективные БАБ не оказывают существенного влияния на ОПСС. Неселективные БАБ, напротив, за счет блокады β_2-рецепторов сосудов приводят к усилению вазоконстрикции.

В систематическом обзоре и метаанализе A. Tella и соавт. применение кардиоселективных БАБ по сравнению с неселективными ассоциировалось со снижением риска сердечно-сосудистых событий на 15% (ОР 0,85; 95% ДИ 0,81-0,89) и общей смертности на 17% (ОР 0,83; 95% ДИ 0,69-0,99). Авторы сделали вывод о потенциальном преимуществе кардиоселективных БАБ у пациентов диализной популяции, подчеркнув необходимость подтверждения полученных результатов в рандомизированных исследованиях [167].

В качестве дополнительного фактора, ограничивающего применение неселективных БАБ, могут быть рассмотрены неблагоприятные метаболические эффекты в отношении липидного профиля, инсулинорезистентности и риска развития сахарного диабета [78]. Также важно помнить о способности многих селективных БАБ утрачивать свою селективность при использовании в больших дозах. В этом случае снижается секреция инсулина и развивается гипергликемия.

Таблица 1 – Фармакокинетические параметры некоторых бета-адреноблокаторов [64]

ПРЕПАРАТ	B_1-СЕЛЕКТИВНОСТЬ	ВСА/а-АДРЕНОБЛОКАДА	$T_{1/2}$, Ч	СВЯЗЬ С БЕЛКАМИ ПЛАЗМЫ, %	ЭЛИМИНАЦИЯ		ДИАЛИЗИРУЕМОСТЬ
					ПЕЧЕНЬЮ, %	ПОЧКАМИ, %	
ЛИПОФИЛЬНЫЕ БАБ							
ПРОПАНОЛОЛ	отсутствует	0/0	2-5	93	100	0	низкая
ТИМОЛОЛ	отсутствует	0/0	4-5	10	80	20	низкая
БЕТАКСОЛОЛ	умеренная	0/0	16-22	50	85	15	низкая
МЕТОПРОЛОЛ	умеренная	0/0	3-4	10	100	0	высокая
ЛАБЕТОЛОЛ*	отсутствует	α1+β1β2	3-4	50	100	0	низкая
КАРВЕДИЛОЛ*	умеренная	α1+β1β2	6-7	98	100	0	низкая
НЕБИВОЛОЛ*	высокая	0/0	10-50	98	99,5	0,5	низкая
ГИДРОФИЛЬНЫЕ БАБ							
АТЕНОЛОЛ	умеренная	0/0	6-9	5	10	90	высокая
НАДОЛОЛ	отсутствует	0/0	14-24	25	0	100	высокая
СОТАЛОЛ	отсутствует	0/0	7-18	0	20	80	высокая
ЭСМОЛОЛ	умеренная	0/0	9 мин	55	0	100	высокая
АМФОФИЛЬНЫЕ БАБ							
АЦЕБУТОЛОЛ	умеренная	$+1\beta_1/0$	3-4	25	60	40	высокая
БИСОПРОЛОЛ	высокая	0/0	10-12	30	50	50	умеренная
ПИНДОЛОЛ	отсутствует	$+3\beta_2$	3-4	57	60	40	НД

Примечание. ВСА – внутренняя симпатомиметическая активность, $T_{1/2}$ – период полувыведения. НД – данные о диализируемости отсутствуют.
* – БАБ с дополнительным вазодилатирующим действием.

Особого внимания заслуживает группа БАБ, обладающих дополнительными вазодилатирующими эффектами. К ним относятся неселективные лабеталол и карведилол с a_1-адреноблокирующим действием и модулятор синтеза NO – высокоселективный небиволол. В отличие от других БАБ небиволол способен тормозить пролиферацию гладкомышечных эндотелиальных клеток и снижать секрецию мощного вазоконстриктора – ЭТ-1 [76]. Кроме того, в ряде общепопуляционных исследований было доказано нейтральное или благоприятное влияние небиволола на чувствительность к инсулину и липидный обмен у пациентов с АГ.

Таким образом, назначение БАБ в диализной популяции должно проводиться индивидуально с учетом характеристик конкретного препарата и сопутствующей патологии пациента. Соблюдение этих принципов при проведении научных исследований позволит достоверно оценить эффективность и безопасность отдельных БАБ, а также обеспечит убедительную доказательную базу применения этого класса препаратов у пациентов на ГД.

Завершая обзор литературы, хотелось бы подчеркнуть, что коррекция АГ у диализных пациентов представляет собой сложную клиническую проблему. В фокусе внимания находятся истинная распространенность и прогностическая значимость АГ, методология измерения АД и его целевые цифры, выбор оптимальной лечебной стратегии. Прямое использование действующих рекомендаций по лечению АГ не всегда применимо к диализной популяции в силу целого ряда обстоятельств. Совершенствование существующих подходов требует проведения масштабных исследований для объективизации эффективности различных методов лечения и диагностических алгоритмов, расширения медикаментозного и хирургического арсеналов. Все вышеизложенное определило цель и задачи настоящего исследования.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Структура исследования

Настоящая работа выполнена в ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» 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 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» 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. Критериями включения были возраст старше 18 лет, длительность проводимой терапии программным ГД более 3-х мес на момент включения в исследование, подписание информированного согласия. В исследование не включались лица старческого возраста, с постоянной формой фибрилляции предсердий, наличием артериовенозных фистул на обеих руках, величиной eKt/V <1,2, пациенты,

перенесшие острый инфаркт миокарда и острое нарушение мозгового кровообращения давностью не более 30 дней, с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности и сахарного диабета, пропуском двух и более сеансов ГД в течение месяца, предшествующего включению пациента в исследование.

Все пациенты получали ЗПТ 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 устанавливается исходя из разницы между текущим и сухим весом, которая определяется путем взвешивания пациента до и после процедуры.

На третьем 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. Дизайн исследования схематично представлен на *Рисунке 2.*

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

I этап

Ретроспективное исследование 131 амбулаторной карты диализных пациентов:

- демографические данные пациентов
- лабораторные данные
- этиология ТПН
- сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания
- частота интрадиализной гипертензии
- проводимая лекарственная терапия с акцентом на диализируемость гипотензивных препаратов

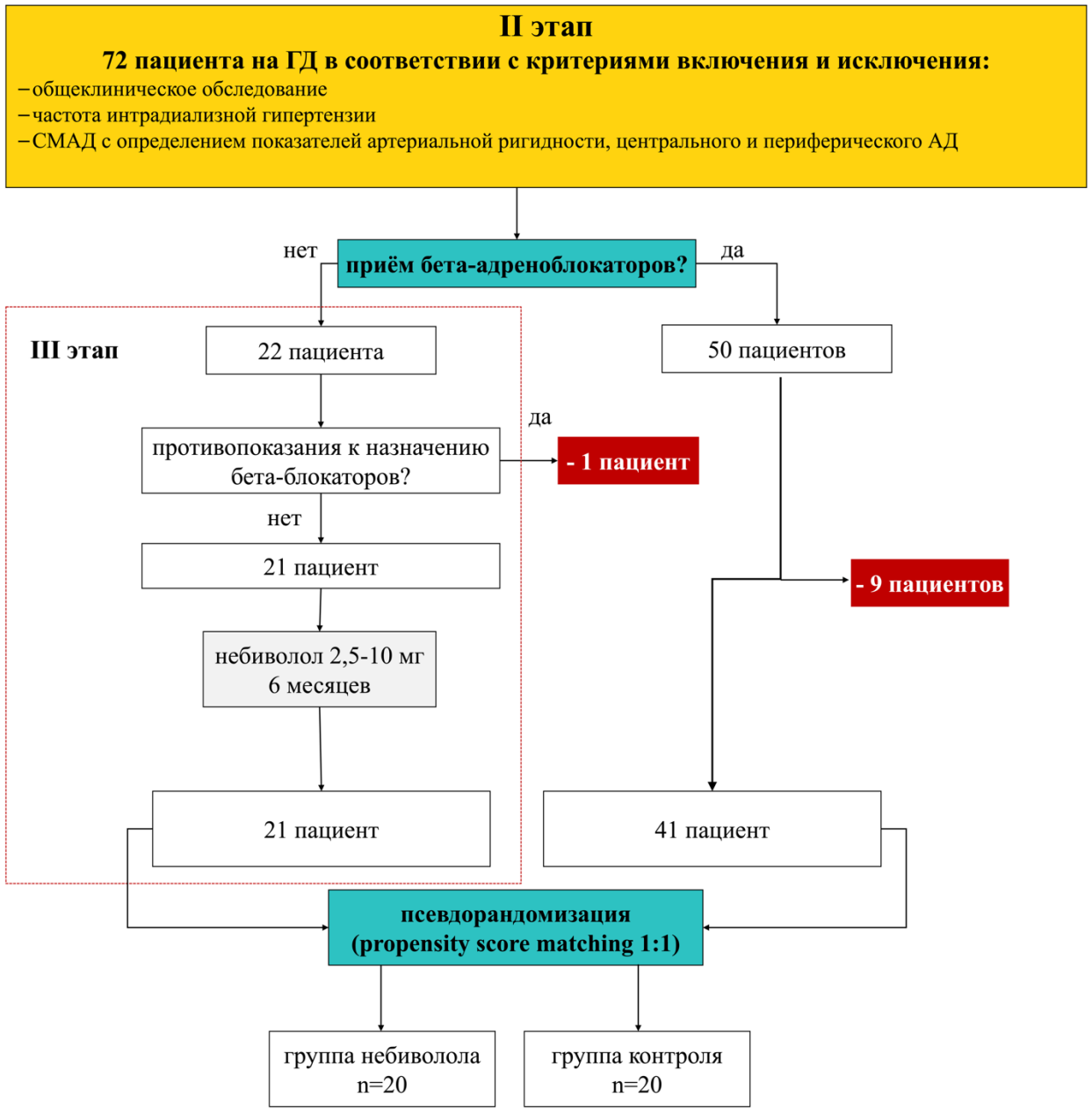


Рисунок 2 – Структура исследования

2.2. Клиническая характеристика обследованных пациентов

В ретроспективный этап исследования был включен 131 пациент с ХБП 5 стадии, получающий ЗПТ методом программного ГД. Медиана возраста обследованных равнялась 57,0 [49,5; 63,0] года. Женщины составили 50,4% выборки (n = 66), мужчины – 49,6% (n = 65), что свидетельствует об отсутствии существенных гендерных различий в исследуемой когорте. Продолжительность лечения ГД характеризовалась медианой 56,0 [30,0; 90,5] месяца. Основные клинико-демографические и лабораторные характеристики пациентов представлены в *Таблице 2.*

Таблица 2 – Клинико-демографическая и лабораторная характеристика пациентов ретроспективного этапа исследования

Признак	**Все пациенты (n=131)**
Возраст, лет	57,0 [49,5; 63,0]
Женский пол, n (%)	66 (50,4%)
Диализный стаж, мес	56,0 [30,0; 90,5]
Гемоглобин, г/л	106,2 [96,7; 112,5]
URR, %	67,2 [63,9; 70,8]
KT/V	1,40 [1,23; 1,56]
Кальций, ммоль/л	2,04 [1,90; 2,18]
Фосфор, ммоль/л	1,79 [1,43; 2,23]
Холестерин, ммоль/л	4,60 [3,99; 5,22]
Ферритин, мкг/л	550,8 [326,2; 868,6]
Альбумин, г/л	39,5 [36,8; 42,9]
Гематокрит, %	31,1 [26,6; 35,4]

Примечание. Данные представлены в виде абсолютного числа больных (%), медианы (Me) и квартилей (Q_{25}; Q_{75}), где Q_{25} и Q_{75} – нижний и верхний квартили.

Показатели красной крови отражали наличие анемии, характерной для пациентов с ХБП 5 стадии. Так, медиана концентрации гемоглобина достигала 106,2 [96,7; 112,5] г/л, а медиана гематокрита – 31,1 [26,6; 35,4]%.

Оценка адекватности заместительной почечной терапии продемонстрировала удовлетворительные результаты. Медиана URR находилась на уровне 67,2 [63,9; 70,8]%, а медиана Kt/V была равна 1,40 [1,23; 1,56], что соответствует современным критериям адекватности ГД.

При анализе показателей минерально-костного обмена медиана концентрации кальция составила 2,04 [1,90; 2,18] ммоль/л, тогда как медиана уровня фосфора достигала 1,79 [1,43; 2,23] ммоль/л. Медиана концентрации общего холестерина равнялась 4,60 [3,99; 5,22] ммоль/л.

Нутритивный статус пациентов характеризовался медианой концентрации альбумина 39,5 [36,8; 42,9] г/л. Уровень ферритина имел медиану 550,8 [326,2; 868,6] мкг/л, что свидетельствует о достаточных запасах железа у большинства пациентов, однако широкий межквартильный диапазон указывает на значительную вариабельность данного показателя в исследуемой группе.

Таким образом, исследуемая когорта была представлена пациентами среднего и пожилого возраста с длительным стажем лечения ГД, отсутствием существенных гендерных различий, удовлетворительными показателями адекватности диализной терапии и характерными для диализной популяции изменениями лабораторных показателей.

В исходе первичной патологии почек терминальная стадия ХБП развилась у 70% пациентов. В остальных случаях причинами начала заместительной почечной терапии были: диабетическая нефропатия – 26%, ревматические болезни (ревматоидный артрит, люпус-нефрит, АНЦА-ассоциированный васкулит) – 2%. В структуре причин терминальной стадии ХБП также имели место 2 случая миеломной нефропатии и 1 случай ишемической болезни почек. Основными первичными почечными заболеваниями были: хронический гломерулонефрит – 44%, поликистоз почек – 15%, мочекаменная болезнь – 6%, единичные случаи хронического пиелонефрита и аномалий развития почек (*Рисунок 3*).

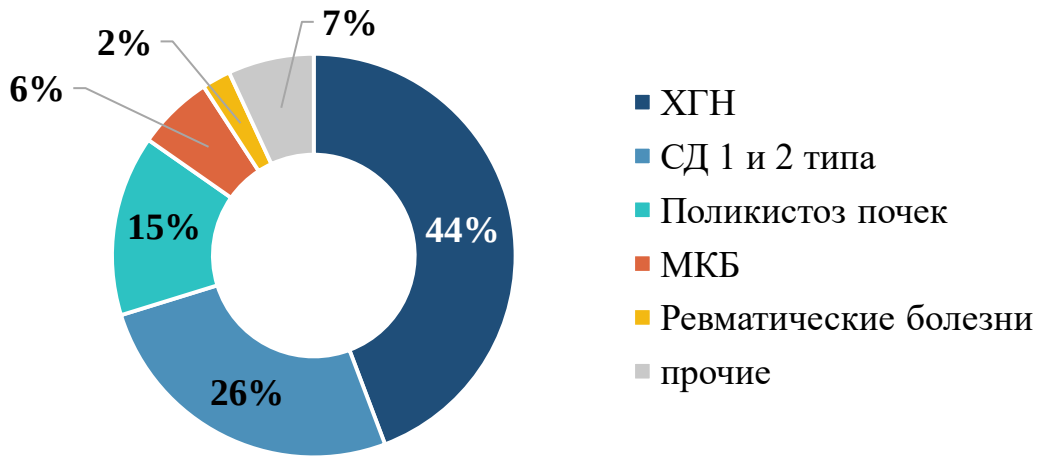


Рисунок 3 – Структура причин ХБП 5 стадии у пациентов на программном ГД

Артериальная гипертензия была диагностирована у всех пациентов исследуемой группы, из них 77% получали регулярную гипотензивную терапию. С этой целью одинаково часто использовались БАБ и БКК – в 75% случаев, 45% пациентов получали БРА II, 19% – иАПФ. Широкое применение в лечении АГ в диализной популяции нашел агонист I_1-имидазолиновых рецепторов моксонидин, рекомендованный 48% лиц. Диуретики были назначены 6% пациентов, имеющим остаточную функцию почек (*Таблица 3*).

У 56,5% диализных пациентов в качестве сопутствующей сердечно-сосудистой патологии выступала хроническая сердечная недостаточность. Диагноз стабильной ишемической болезни сердца имели 36,6% пациентов, кардиомиопатии уремического/смешанного генеза – 14,5%. Инфаркт миокарда перенесли 15,3% пациентов, 10,7% – острое нарушение мозгового кровообращения.

Фибрилляция предсердий (ФП) была зарегистрирована у 18 (13,7%) пациентов и являлась наиболее значимым нарушением сердечного ритма в исследуемой когорте.

Пациенты с постинфарктным кардиосклерозом в 76% получали БАБ, при этом только в одном случае из пяти достигались эффективные терапевтические

дозы используемых препаратов. Еще одной особенностью применения БАБ явилось редкое использование пролонгированных форм препаратов – менее чем у 39% диализных пациентов.

Таблица 3 – Структура медикаментозной терапии пациентов на программном гемодиализе

Признак	**Все пациенты (n=131)**
ИАПФ, n (%)	25 (19,1%)
БРА II, n (%)	59 (45,0%)
БАБ, n (%)	98 (74,8%)
БКК, n (%)	98 (74,8%)
Диуретики, n (%)	8 (6,1%)
Моксонидин, n (%)	63 (48%)
Нитраты, n (%)	10 (7,6%)
Высокодиализируемые ЛС, n (%)	80 (61%)
Пероральные антикоагулянты, n (%)	6 (4,6%)
Статины, n (%)	18 (13,7%)
Эритропоэтин, n (%)	123 (93,9%)
Препараты железа, n (%)	100 (76,3%)

Примечание. Данные представлены в виде абсолютного числа больных (%)

БРА II и иАПФ были назначены 35% и 13% пациентов соответственно. Для иАПФ характерным являлось достижение кардиопротективных доз в большинстве случаев (92%). Напротив, среди пациентов, получавших БРА II, целевые дозы препаратов были достигнуты лишь у каждого десятого больного, находящегося на программном гемодиализе. Несмотря на достижение кардиопротективных доз иАПФ у большинства пациентов, получавших препараты данной группы, титрование БРА II до целевых доз проводилось существенно реже. Причины данного различия не могут быть достоверно установлены в рамках ретроспективного анализа. Возможными объяснениями являются особенности клинической практики, различия в подходах к

титрованию препаратов различных групп, а также опасения развития нежелательных явлений, включая гиперкалиемию и артериальную гипотензию.

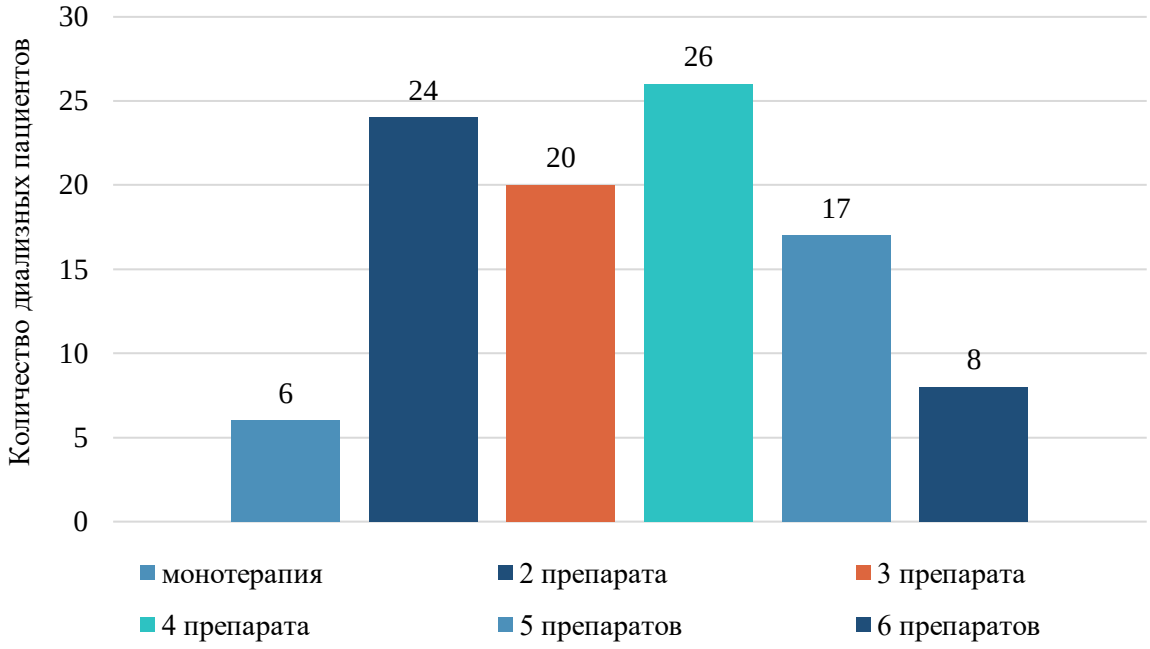


Рисунок 4 – Распределение пациентов по количеству принимаемых гипотензивных препаратов

Антигипертензивную терапию получал 101 пациент. Монотерапия АГ проводилась у 6 (5,9%) больных. Наиболее часто применялись четырехкомпонентные схемы лечения, назначенные 26 (25,7%) пациентам. Двухкомпонентную антигипертензивную терапию получали 23,8% больных, трехкомпонентную – 19,8%, пятикомпонентную – 16,8%. Максимальное количество антигипертензивных препаратов одновременно достигало шести, такие схемы были назначены 8 пациентам (*Рисунок 4*). Таким образом, большинству больных для достижения контроля АГ требовалось применение нескольких гипотензивных препаратов.

Среди пациентов с ФП антикоагулянтная терапия была назначена в 22% случаев (4 пациента принимали варфарин, 1 – дабигатран), антиагреганты – 5 пациентам из 18. Положительное решение в отношении гиполипидемической терапии статинами было принято лишь в 17% случаев как для пациентов с ИБС, так и для пациентов с ПИКС.

2.3. Методы исследования

2.3.1. Общеклинические методы исследования

Обследование пациентов носило комплексный характер и включало клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования. На начальном этапе проводили сбор жалоб, анамнеза заболевания и жизни, а также физикальное обследование. Полученные данные использовались для всесторонней оценки клинического статуса пациентов и последующего анализа взаимосвязей между исследуемыми показателями.

Оценка гемодинамических параметров проводилась в соответствии со стандартным протоколом. Измерение артериального давления выполняли до начала процедуры гемодиализа и спустя 10-20 минут после ее завершения. Для регистрации показателей использовали автоматический осциллометрический тонометр UA-787 (AND, Япония). Манжету располагали на верхней конечности, не имеющей артериовенозного сосудистого доступа. Для повышения воспроизводимости результатов каждое измерение выполняли трехкратно с десятиминутным интервалом, после чего рассчитывали среднее значение.

Лабораторный этап исследования предусматривал забор венозной крови непосредственно перед началом сеанса гемодиализа через дополнительную линию диализного катетера, подключенного к артериальной магистрали. Полученный биологический материал использовали для проведения клинических и биохимических исследований. Клинический анализ включал определение концентрации гемоглобина, количества эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов, гематокрита, лейкоцитарной формулы, а также расчет эритроцитарных и тромбоцитарных индексов. В рамках биохимического исследования оценивали показатели белкового, азотистого и минерального обмена, включая уровни общего белка, альбумина, мочевины, креатинина, калия, натрия, кальция, фосфора, железа, мочевой кислоты, глюкозы и щелочной фосфатазы. Выполнение лабораторных исследований осуществлялось на

автоматизированных аналитических системах HORIZON Medical ABX Micros ES 60 и SIEMENS Dimension® RxL Max.

Взвешивание пациентов проводилось перед каждым сеансом ГД и сразу после него; в дальнейшем, при выполнении анализа полученных результатов применялись данные о «сухом весе» пациентов.

2.3.2. Инструментальные методы исследования

2.3.2.1. Суточное мониторирование АД с определением жёсткости артерий и центрального аортального давления

Суточное мониторирование АД выполняли с использованием системы BPLab Vasotens (ООО «Петр Телегин», Нижний Новгород), позволяющей регистрировать показатели периферического АД на плечевой артерии и рассчитывать параметры центрального АД (ЦАД) и сосудистой ригидности на основании осциллометрического анализа пульсовой волны. Манжету подбирали индивидуально, ориентируясь на окружность плеча. Ее фиксировали на верхней конечности, свободной от артериовенозной фистулы, располагая на 2 см выше локтевой ямки. Перед проведением вычислений для оценки показателей ЦАД у каждого пациента определяли длину аорты как расстояние от яремной вырезки грудины до верхнего края лонного сочленения. Мониторирование начинали непосредственно после завершения очередного сеанса ГД, что позволяло оценивать междиализный профиль АД в наиболее клинически значимый период. Такой подход согласуется с современной концепцией междиализного мониторирования АД у пациентов на ГД, при которой постдиализный старт записи считается оптимальным для оценки истинной нагрузки давлением между процедурами ЗПТ.

Запись считали пригодной для последующего анализа при получении не менее 70% корректных измерений. Автоматическая регистрация АД производилась каждые 15 минут в дневное время и каждые 30 минут в ночной период. Подобный режим соответствует общепринятой практике СМАД,

согласно которой днем интервалы между измерениями обычно составляют 15-30 минут, ночью – 30-60 минут. Реальные интервалы сна и бодрствования уточняли индивидуально по данным дневников самонаблюдения пациентов, что повышало точность оценки циркадного профиля.

При обработке результатов анализировали суточный профиль как периферического АД, зарегистрированного на плечевой артерии, так и ЦАД. Для периферического давления определяли средние значения САД, ДАД и ПАД за сутки в целом, а также отдельно в дневной и ночной периоды. Дополнительно рассчитывали вариабельность САД и ДАД как стандартное отклонение отдельных измерений от их средних значений за соответствующий временной интервал. В качестве ориентировочных референсных значений использовали величины вариабельности САД менее 15 мм рт. ст. и вариабельности ДАД менее 14 мм рт. ст. днем и менее 12 мм рт.ст. ночью. При этом интерпретацию выполняли с учетом того, что в современной литературе диагностические пороги 24-часового СМАД, дневного и ночного АД отличаются от исторически применявшихся порогов для индексов нагрузки давлением, поэтому эти две категории показателей не следует отождествлять.

Одним из основных этапов являлась оценка циркадной организации АД. С этой целью рассчитывали степень ночного снижения (СНС) САД и ДАД как относительную разницу между средними дневными и ночными показателями, выраженную в процентах от дневного уровня. В зависимости от величины СНС выделяли следующие варианты суточного профиля: «найт-пикер» – при отрицательных значениях СНС; «нон-диппер» – при снижении менее 10%; «диппер» – при уменьшении показателей на 10-20%; «овер-диппер» – при снижении более чем на 20%. Для характеристики утренней гемодинамической перестройки определяли величину утреннего подъема САД и ДАД как разницу между максимальными и минимальными значениями давления в интервале с 04:00 до 10:00 часов. Помимо этого вычисляли скорость утреннего подъема – отношение величины роста давления к длительности временного промежутка, в течение которого происходило это изменение [147].

Суточную нагрузку давлением дополнительно характеризовали с помощью индекса времени (ИВ) и индекса площади (ИП) для САД и ДАД. ИВ отражал долю времени, в течение которой уровень давления превышал диагностические пороги АГ. Значения до 15% расценивали как нормальные, 15-30% – как пограничные, свыше 30% – как свидетельство выраженной нагрузки давлением [68]. ИП определяли как площадь между кривой АД и линией критического уровня давления. Расчет выполняли с использованием порогов 140/90 мм рт.ст. днем и 125/75 мм рт.ст. ночью [69]. Одновременно следует оговорить, что указанные пороги уместно представлять именно как операционные уровни, применяемые для расчета ИВ и ИП в данной методике, тогда как современные диагностические границы 24-часового СМАД в общей популяции составляют ≥130/80 мм рт. ст. за сутки, ≥135/85 мм рт. ст. днем и ≥120/70 мм рт. ст. ночью, а для диализной популяции междиализный порог 44-48-часового СМАД обычно соотносят с уровнем ≥130/80 мм рт. ст.

Одним из ключевых анализируемых показателей была расчетная скорость распространения пульсовой волны в аорте – PWVao. Данный параметр автоматически вычислялся по формуле PWVao = K × (2 × L) / RWTT, где RWTT соответствовало времени распространения отраженной волны, L – длине аорты, а K – корректирующему коэффициенту, обеспечивающему сопоставимость полученного значения с каротидно-феморальной PWVao. За длину аорты принимали расстояние между яремной вырезкой грудины и лобковым симфизом. Наряду с PWVao определяли RWTT (Reflected Wave Transit Time) – продолжительность прохождения отраженного сигнала по сосудистому руслу, выраженную в миллисекундах, а также ASI (Arterial Stiffness Index), который рассчитывали на основании геометрических характеристик осциллометрической кривой в манжете [115, 181]. Для устранения влияния уровня САД и ЧСС формировались стандартизированные показатели RWTT100-60, PWVao100-60 и ASI100-60.

Помимо параметров ригидности сосудистой стенки, анализировали характеристики ЦАД: средние, максимальные и минимальные значения

систолического, диастолического и пульсового АД в аорте, их вариабельность и степень ночного снижения. Для более детальной оценки центральной гемодинамики рассчитывали отношение периферического ПАД к центральному – PPA (Pulse Pressure Amplification), индекс аугментации в аорте AIxao (Aortic Augmentation Index), длительность периода изгнания левого желудочка ED (Ejection Duration), а также индекс эффективности субэндокардиального кровотока SEVR (Subendocardial Viability Ratio), представляющий собой отношение площади под кривой аортального давления в диастолу к площади под той же кривой в систолу.

При анализе отраженной пульсовой волны отдельно рассчитывали AIx (Augmentation Index) по формуле AIx = (РА / ПП) × 100%, где РА – давление аугментации, а ПП – амплитуда пульсовой волны. С учетом установленной зависимости AIx от ЧСС дополнительно определяли показатель AIx75, стандартизированный к ЧСС 75 уд/мин. В физиологических условиях для плечевой артерии характерны отрицательные значения AIx, однако по мере роста сосудистой жесткости вклад отраженной волны возрастает, и показатель может становиться положительным.

Особое значение в исследовании придавали PWVao как наиболее устойчивому и клинически значимому маркеру субклинического сосудистого поражения. Согласно действующим рекомендациям, ориентиром повышенной артериальной жесткости остается значение каротидно-феморальной PWV >10 м/с. В связи с этим PWVao рассматривали как основной индекс сосудистой ригидности, тогда как AIx, ASI – как дополнительные фенотипические характеристики пульсовой волны и сосудистой стенки. Для ASI, AIx75 использовали предложенные ранее интервалы стратификации, однако трактовали их как исследовательские, то есть возрастзависимые и алгоритмзависимые ориентиры, а не как абсолютные диагностические границы.

2.4. Антигипертензивная терапия небивололом у пациентов на гемодиализе

В настоящей работе 21 диализному пациенту проспективного этапа исследования в составе комплексной АГТ был назначен высокоселективный БАБ небиволол. Титрацию дозы препарата проводили каждые две недели с 2,5 мг до 10 мг в сутки в зависимости от степени повышения АД и частоты сердечных сокращений.

Согласно инструкции по применению данного препарата, небиволол оказывает гипотензивное, антиангинальное и антиаритмическое действие. Представляя собой рацемат двух энантиомеров, препарат сочетает два фармакологических эффекта: является конкурентным и высокоселективным блокатором β_1-адренорецепторов и оказывает сосудорасширяющее действие за счет модуляции высвобождения эндотелиального вазодилатирующего фактора – NO. Гипотензивное действие препарата обусловлено также уменьшением активности РААС. В отличие от других БАБ небиволол способен тормозить пролиферацию гладкомышечных эндотелиальных клеток и снижать секрецию мощного вазоконстриктора – ЭТ-1. Кроме того, в ряде общепопуляционных исследований было доказано нейтральное или благоприятное влияние небиволола на чувствительность к инсулину и липидный обмен у пациентов с АГ.

Назначение БАБ в диализной популяции должно проводиться индивидуально с учетом фармакокинетических характеристик конкретного препарата. Так, эффективность БАБ у пациентов на ГД существенно зависит от их клиренса в ходе диализной сессии. По мнению ряда экспертов, предпочтение следует отдавать недиализируемым препаратам, поскольку их протективный эффект сохраняется в ходе процедуры диализа. Учитывая высокий процент связи обоих энантиомеров с белками плазмы (98%) и их преимущественное выведение печенью, небиволол может быть отнесен к препаратам с низкой способностью проходить через диализные мембраны.

Таким образом, выбор небиволола в данной работе был продиктован целым рядом факторов: классовым преимуществом БАБ в подавлении гиперактивации САС, дополнительным вазодилатирующим эффектом небиволола и его низким клиренсом в ходе диализной сессии.

2.5. Методы статистической обработки данных

Анализ полученных данных был выполнен с использованием пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 25 с расширением PSM (IBM, США), программного обеспечения Jamovi (версия 2.3.3), свободно распространяемого статистического приложения с открытым исходным кодом. Нормальность распределения переменных оценивалась с помощью теста Шапиро-Уилка. Для проверки статистической значимости различий данных номинативного характера использовался точный критерий Фишера. 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. Расчет отношения шансов (ОШ) и относительного риска (ОР) в многофакторной логистической регрессии выполнен с учетом 95% доверительного интервала (ДИ). 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).

В зависимости от типа данных и их распределения результаты работы представлены в виде абсолютного (n) и процентного числа больных (%), среднего арифметического значения (M) и стандартного отклонения (SD) или 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.

ГЛАВА 3. ОСОБЕННОСТИ ГЕМОДИНАМИКИ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ПАЦИЕНТОВ НА ГЕМОДИАЛИЗЕ

3.1. Факторы, влияющие на развитие интрадиализных сердечно-сосудистых осложнений, у пациентов на гемодиализе

Во время сеанса ГД у пациента происходит не только элиминация уремических токсинов, но и интенсивная ультрафильтрация, а также быстрые изменения электролитного состава плазмы. Эти сдвиги непосредственно влияют на волемический статус, сосудистую реактивность и механизмы регуляции АД, формируя условия для развития как интрадиализной гипотензии, так и ИДГ. В последние годы стало очевидно, что оба феномена имеют не только симптоматическое, но и прогностическое значение. Вместе с тем число крупных РКИ, посвященных лечению ИДГ или интрадиализной гипотензии с оценкой жестких сердечно-сосудистых исходов, остается ограниченным.

Для пациентов с ИДГ характерно парадоксальное отсутствие ожидаемого снижения АД во время ГД или даже его рост к окончанию процедуры ЗПТ. Наиболее вероятно, в патогенезе этого состояния участвуют сочетание хронической объемной перегрузки, положительного натриевого баланса, повышения периферического сосудистого сопротивления, эндотелиальной дисфункции, активации симпатической нервной системы и РААС, а также влияние антигипертензивных препаратов, часть из которых существенно удаляется во время диализа. Наблюдательное исследование P. Van Buren и соавт. показало, что за 6 месяцев ИДГ хотя бы однократно встречалась более чем у 90% больных, а примерно у четверти пациентов она отмечалась более чем в 31% процедур [126]. В крупнейшей пятилетней когорте J. Park и соавт. стойкая ИДГ регистрировалась примерно у 10% диализных пациентов [95]. Более современные данные также подтверждают высокую, но зависящую от определения, распространенность ИДГ и ее связь с повышением риска смерти.

Интрадиализная гипотензия, напротив, отражает несоответствие между объемом удаляемой жидкости и скоростью восполнения объема циркулирующей крови, часто усиливаемое автономной дисфункцией, сниженной сократительной

способностью миокарда, сахарным диабетом, высокой междиализной прибавкой массы тела, выраженными осмотическими и электролитными сдвигами. При использовании строгих определений распространенность интрадиализной гипотензии составляет около 10-12%, однако в реальной практике частота события меняется в зависимости от применяемого критерия интрадиализной гипотензии и конкретной диализной популяции. Для повторяющихся эпизодов интрадиализной гипотензии также была показана независимая связь с общей смертностью и сердечно-сосудистыми событиями [112].

С практической точки зрения это означает, что интерпретация интрадиализных колебаний АД не должна ограничиваться фиксацией самого эпизода интрадиализного осложнения. Более оправданным является анализ совокупности факторов: объемного статуса, концентраций натрия и калия в диализате, температуры диализата, объема ультрафильтрации, сопутствующей сердечно-сосудистой патологии, а также характера проводимой АГТ и потенциально высокого диализного клиренса отдельных препаратов.

Целью ретроспективного этапа настоящей работы являлся анализ фактически назначаемой АГТ у пациентов на ГД и уточнение вклада высокого диализного клиренса препаратов в формирование ИДГ. Клинико-анамнестическая характеристика выборки и результаты однофакторного корреляционного анализа, отражающие значимость отдельных факторов в развитии ИДГ, представлены в *Таблице 4.*

Группы пациентов с ИДГ и без ИДГ были сопоставимы по демографическим характеристикам, этиологии ХБП 5 стадии и сопутствующей сердечно-сосудистой патологии (во всех случаях $p > 0,05$). Частота ФП была выше среди пациентов без ИДГ по сравнению с группой ИДГ (21,2% против 8,9%), однако выявленные различия не достигли уровня статистической значимости ($p = 0,068$).

Таблица 4 – Клиническая характеристика пациентов ретроспективного этапа и результаты однофакторного анализа

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				
ХГН, 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
МКБ, 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				
ХСН, n (%)	74 (56,5%)	44 (55,7%)	30 (57,7%)	0,859
ИБС, 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
ПИКС, n (%)	20 (15,3%)	12 (15,2%)	8 (15,4%)	1,000
ОНМК, 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

Примечание. Данные представлены в виде абсолютного числа больных (%), медианы (Me) и квартилей (Q_{25}; Q_{75}), где Q_{25} и Q_{75} – нижний и верхний квартили.

Анализ лабораторных параметров двух групп также не продемонстрировал достоверных различий. Вместе с тем у пациентов с ИДГ отмечалась тенденция к более высоким значениям креатинина до начала ГД (767,5 [594,4; 886,4] против 695,1 [552,8; 791,2] мкмоль/л; p = 0,135) и ферритина (615,5 [376,5; 873,2] против 428,4 [298,6; 847,6] мкг/л; p = 0,142), тогда как в группе без ИДГ наблюдались

несколько более высокие значения гемоглобина и холестерина. Однако указанные различия не достигли статистической значимости (*Таблица 5*).

Таблица 5 – Основные лабораторные показатели пациентов ретроспективного этапа и результаты однофакторного анализа

Признак	**Все пациенты (n=131)**	**ИДГ**		**p**
		Есть (n=79)	Нет (n=52)	
Креатинин до ГД, мкмоль/л	726,2 [572,9; 866,9]	767,5 [594,4; 886,4]	695,1 [552,8; 791,2]	0,135
URR, %	67,2 [63,9; 70,8]	67,6 [64,8; 70,5]	66,3 [62,7; 70,9]	0,245
Kt/V	1,40 [1,23; 1,56]	1,40 [1,25; 1,51]	1,39 [1,23; 1,68]	0,682
Альбумин, г/л	39,5 [36,8; 42,9]	39,5 [36,2; 42,1]	39,9 [37,7; 43,2]	0,233
Гематокрит	31,1 [26,6; 35,4]	31,0 [26,4; 36,0]	31,1 [27,1; 34,9]	0,663
Гемоглобин, г/л	106,2 [96,7; 112,5]	104,1 [94,3; 111,8]	107,6 [100,4; 114,0]	0,149
Кальций, ммоль/л	2,04 [1,90; 2,18]	2,07 [1,90; 2,20]	2,02 [1,91; 2,15]	0,397
Фосфор, ммоль/л	1,79 [1,43; 2,23]	1,88 [1,42; 2,23]	1,71 [1,45; 2,15]	0,832
Холестерин, ммоль/л	4,60 [3,99; 5,22]	4,47 [3,84; 4,99]	4,84 [4,14; 5,46]	0,103
Ферритин, мкг/л	550,8 [326,1; 868,6]	615,5 [376,5; 873,2]	428,4 [298,6; 847,6]	0,142

Примечание. Данные представлены в виде медианы (Me) и квартилей (Q_{25}; Q_{75}), где Q_{25} и Q_{75} – нижний и верхний квартили. URR, Kt/V – количественные показатели оценки адекватности ГД.

В соответствии с поставленной задачей ретроспективного анализа была проведена оценка характера проводимой лекарственной терапии с акцентом на способность лекарственных препаратов проходить через диализные мембраны.

К низкодиализируемым препаратам были отнесены рамиприл, хинаприл, фозиноприл, все БРА II и БКК, индапамид, гидрохлоротиазид, хлорталидон,

моксонидин, бисопролол, бетаксолол, небиволол и карведилол. Высокой способностью проходить через диализные мембраны обладали метопролол, атенолол, эналаприл, периндоприл и соталол.

Частота использования различных лекарственных препаратов наглядно представлена в *Таблице 6.*

Таблица 6 – 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%)	0,013
Препараты железа, n (%)	100 (76,3%)	60 (75,9%)	40 (76,9%)	0,891

Примечание. Данные представлены в виде абсолютного числа больных (%).

Пациенты с ИДГ чаще получали БАБ (82,3% против 63,5%; p = 0,015), моксонидин (60,8% против 28,8%; p = 0,001), высокодиализируемые лекарственные средства (78,5% против 34,6%; p < 0,001) и эритропоэтин (98,7% против 86,5%; p = 0,007). По частоте назначения иАПФ, БРА, БКК, диуретиков, нитратов и препаратов железа статистически значимых различий между группами не выявлено (во всех случаях p > 0,05).

Высокодиализируемые препараты применялись у 61% пациентов, наиболее часто – в 68% случаев – они использовались в группе БАБ, реже – среди иАПФ (32%). Такие классы препаратов, как БРА II, БКК и диуретики, в 100%

случаев характеризовались низкой способностью проходить через диализные мембраны (*Рисунок 5*).

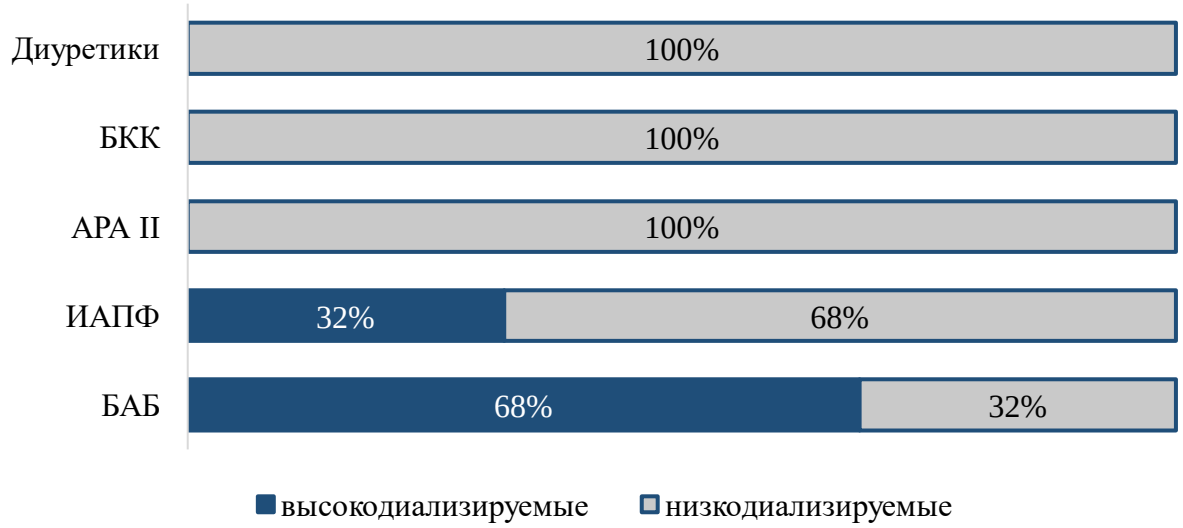


Рисунок 5 – Частота использования высокодиализируемых молекул лекарственных средств в зависимости от класса гипотензивных препаратов

Анализ структуры назначений отдельных гипотензивных препаратов показал, что среди БАБ наиболее часто применялся короткодействующий метопролола тартрат, на долю которого приходилось 52% всех назначений данного класса. Значительно реже использовались бисопролол (18%), метопролола сукцинат с модифицированным высвобождением (13%), карведилол (4%) и соталол (3%). В группе БРА преобладал лозартан, который назначался в 79% случаев, тогда как ирбесартан и валсартан использовались существенно реже – в 18% и 3% случаев соответственно. Среди иАПФ наиболее часто применялся хинаприл (31%), несколько реже – рамиприл (30%) и периндоприл (23%). Доля эналаприла составила 9%, других препаратов данного класса – 7% (*Рисунок 6).*

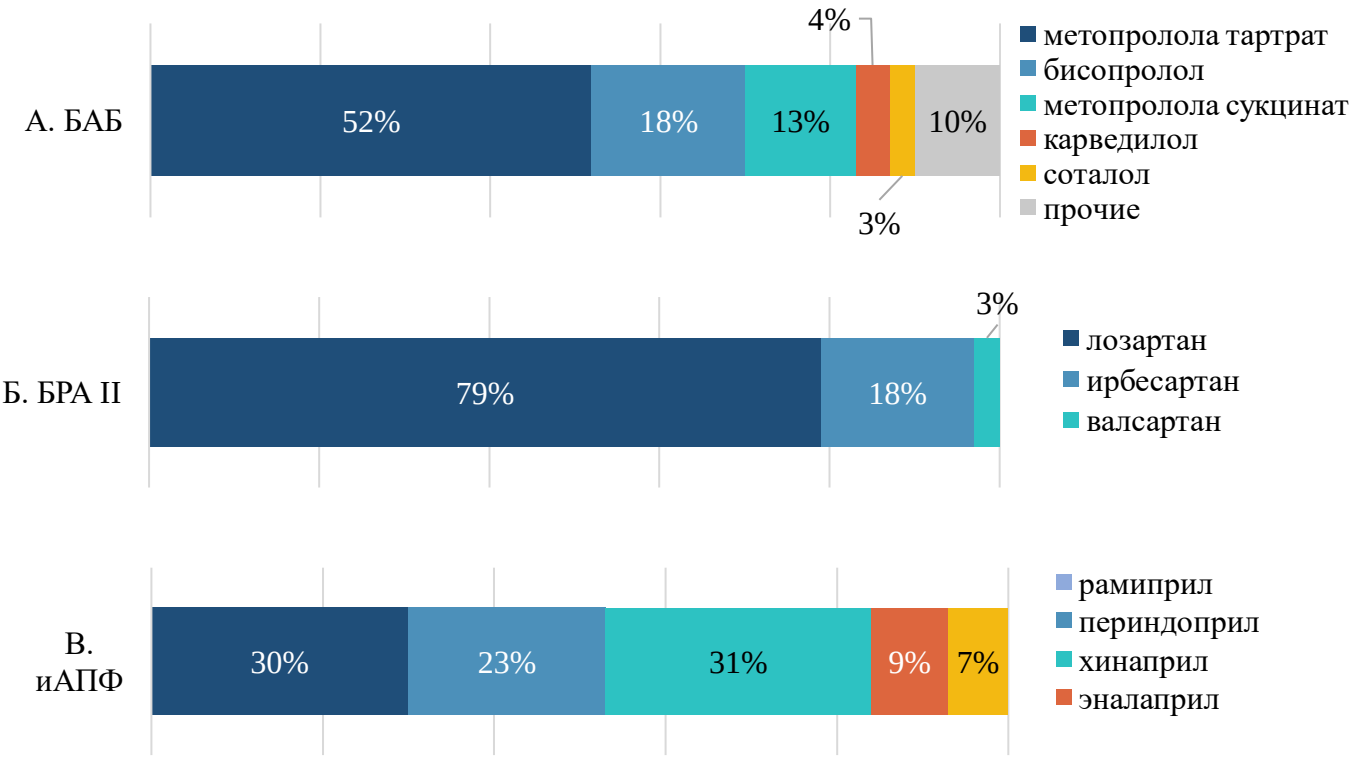


Рисунок 6 – Частота назначения отдельных гипотензивных препаратов внутри одного класса. А. – класс бета-адреноблокаторов, Б. – класс антагонистов рецепторов ангиотензина II, В. – класс ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента

ИДГ была выявлена у 79 (60,3%) пациентов, получающих программный ГД. По результатам однофакторного анализа наличие ИДГ было ассоциировано с применением БАБ ($r = 0,212$; $p = 0,015$), моксонидина ($r = 0,313$; $p = 0,001$), высокодиализируемых лекарственных средств ($r = 0,440$; $p < 0,001$), 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 (*Таблица 7*).

Таблица 7 – 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	

Примечание. ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал. Многофакторный анализ выполнен методом бинарной логистической регрессии с пошаговым включением переменных (Forward Wald).

После корректировки на влияние сопутствующих факторов в итоговой модели сохранили статистическую значимость только два предиктора. 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.

Таким образом, в настоящем исследовании ИДГ имела место у 60,3% диализных пациентов. Анализ особенностей лекарственной терапии продемонстрировал преобладание (61%) высокодиализируемых препаратов в лечении сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов на программном ГД. Использование лекарственных средств с высоким диализным клиренсом ассоциировалось с более высокой вероятностью развития ИДГ (ОШ 15,71; 95% ДИ 5,91-41,81; $p < 0,001$).

Неожиданным результатом явилась обратная связь между ФП и развитием ИДГ. Одним из возможных объяснений данного феномена может быть более

высокая частота эпизодов интрадиализной гипотензии у пациентов с ФП. Нарушение предсердно-желудочкового взаимодействия, отсутствие эффективной предсердной систолы и снижение гемодинамического резерва могут ограничивать компенсаторные механизмы поддержания артериального давления во время процедуры ГД. В результате пациенты с ФП могут быть более склонны к снижению артериального давления в ходе диализа, тогда как вероятность развития ИДГ у них оказывается ниже. Кроме того, вклад в выявленную ассоциацию могут вносить особенности медикаментозной терапии данной категории больных, включая более частое применение препаратов, влияющих на частоту сердечных сокращений и активность симпатической нервной системы.

Следует отметить, что выявленные на этапе однофакторного анализа ассоциации ИДГ с применением БАБ, моксонидина и эритропоэтина не сохранили независимого значения после учета других факторов. Это свидетельствует о том, что их влияние, вероятно, опосредовано особенностями назначения высокодиализируемых препаратов и клиническими характеристиками пациентов.

В настоящее время мы располагаем достаточно противоречивым массивом данных об эффективности и безопасности применения отдельных гипотензивных препаратов в лечении пациентов на программном ГД. Полученные данные позволяют предположить, что удаление части антигипертензивного препарата во время процедуры гемодиализа может сопровождаться ослаблением антигипертензивного эффекта в междиализном периоде и способствовать развитию интрадиализной гипертензии. Однако для подтверждения причинно-следственной связи необходимы проспективные исследования.

3.2. Особенности периферической и центральной гемодинамики при артериальной гипертензии у больных на гемодиализе

Центральное АД в настоящее время рассматривается как важный показатель, отражающий гемодинамическую нагрузку на органы-мишени и состояние сосудистого русла. В отличие от периферического АД, измеряемого на плечевой артерии, центральное АД непосредственно связано с постнагрузкой на ЛЖ, коронарным кровотоком и процессами сосудистого ремоделирования. Ряд исследований свидетельствует о его более высокой прогностической значимости в отношении сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с традиционными показателями периферического АД.

Особое значение оценка центрального АД приобретает у пациентов с ХБП, для которых характерны высокая распространенность АГ и высокий сердечно-сосудистый риск. Несмотря на значительное количество исследований, посвященных АГ при ХБП, особенности центрального аортального давления у пациентов, получающих программный ГД, изучены недостаточно. Кроме того, в отличие от периферического АД, для центрального АД до настоящего времени отсутствуют общепринятые диагностические пороговые значения, что ограничивает возможности его клинической интерпретации.

Для комплексной оценки гемодинамического статуса в настоящем исследовании проведен сравнительный анализ показателей периферического и центрального АД. Использование программного обеспечения Vasotens-24 позволило определить средние значения САД, ДАД и ПАД в плечевой артерии и аорте, оценить вариабельность АД, особенности его циркадной организации и степень ночного снижения (СНС). Кроме того, анализировались специфические показатели центральной гемодинамики, включая PPA, AIxao, ED и SEVR.

Как видно из данных, представленных в *Таблице 8,* 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. При этом показатели оставались повышенными как в дневные, так и в ночные часы, что отражает высокую распространенность и устойчивый характер АГ в данной популяции пациентов. Полученные результаты подтверждают закономерное нарастание выраженности гипертензивного синдрома по мере снижения функциональной способности почек и согласуются с современными представлениями о тесной патогенетической взаимосвязи между ХБП и нарушением механизмов регуляции АД.

Таблица 8 – 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

Примечание. Данные представлены в виде медианы (Me) и квартилей (Q_{25}; Q_{75}), где Q_{25} и Q_{75} – нижний и верхний квартили.

Следует отметить, что статистически значимых различий между периферическими и центральными показателями САД, ДАД и ПАД выявлено не было. Аналогичная закономерность сохранялась при раздельном анализе дневных и ночных значений АД. Так, медианы периферического и центрального САД в ночное время составили 148,0 [147,0; 169,3] и 150,8 [143,6; 167,6] мм рт.ст. соответственно ($p = 0,586$), тогда как показатели ДАД и ПАД также не различались между методами измерения (во всех случаях $p > 0,05$).

Особого внимания заслуживают значения ПАД, которое считается косвенным маркером артериальной жесткости и неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза. Согласно литературным данным, повышение

периферического ПАД более 53 мм рт.ст. ассоциируется с неблагоприятным прогнозом у больных артериальной гипертензией различного генеза. В исследуемой группе медиана периферического ПАД достигала 61,0 [49,8; 67,3] мм рт.ст., а центрального ПАД – 60,0 [48,5; 67,6] мм рт.ст. Полученные значения свидетельствуют о высокой пульсовой нагрузке на сосудистое русло и органы-мишени у пациентов, находящихся на программном ГД.

Интересно, что в исследуемой когорте практически отсутствовали различия между периферическим и центральным уровнями давления. В физиологических условиях центральное САД и ПАД обычно ниже периферических показателей вследствие феномена амплификации пульсовой волны. Однако у пациентов с терминальной стадией ХБП данная закономерность становится менее выраженной. Вероятно, это связано с повышением жесткости артериальной стенки, ускорением распространения пульсовой волны и более ранним возвращением отраженной волны, что приводит к нивелированию различий между центральным и периферическим давлением.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о наличии у пациентов на программном ГД стойкой АГ с повышением как периферического, так и центрального АД. Отсутствие значимых различий между центральными и периферическими показателями может косвенно отражать выраженное сосудистое ремоделирование и повышение артериальной ригидности, характерные для больных с ХБП 5 стадии.

ВАД рассматривается как важный показатель состояния механизмов регуляции сердечно-сосудистой системы и отражает способность сосудистого русла адаптироваться к изменяющимся гемодинамическим условиям. Повышение ВАД ассоциируется с активацией нейрогуморальных систем, прогрессированием сосудистого ремоделирования и увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений.

Как видно из данных, представленных в *Таблице 9*, у обследованных пациентов на программном ГД показатели вариабельности как периферического, так и центрального АД были сопоставимы. Так, вариабельность САД за сутки

составила 12,5 [8,0; 16,1] мм рт.ст. при периферическом измерении и 11,9 [7,9; 17,0] мм рт.ст. при оценке центрального АД (p = 0,184). Аналогичные результаты получены при анализе дневной и ночной вариабельности САД, статистически значимых различий между периферическими и центральными показателями выявлено не было (p = 0,354 и p = 0,924 соответственно).

Таблица 9 – Показатели вариабельности центрального и периферического систолического и диастолического АД у пациентов на ГД

Показатель	**Периферическое АД**	**Центральное АД**	**p**
Вариабельность САД, мм рт.ст.	12,5 [8,0; 16,1]	11,9 [7,9; 17,0]	0,184
Вариабельность САД день, мм рт.ст.	13,0 [12,0; 20,0]	13,9 [12,2; 20,6]	0,354
Вариабельность САД ночь, мм рт.ст.	10,0 [8,0; 15,9]	10,4 [8,0; 16,8]	0,924
Вариабельность ДАД, мм рт.ст.	9,9 [8,6; 11,8]	9,8 [7,9; 11,4]	0,378
Вариабельность ДАД день, мм рт.ст.	10,3 [8,7; 11,7]	10,6 [8,9; 11,7]	0,340
Вариабельность ДАД ночь, мм рт.ст.	8,9 [6,7; 10,4]	8,9 [6,7; 10,7]	0,853

Примечание. Данные представлены в виде медианы (Me) и квартилей (Q_{25}; Q_{75}), где Q_{25} и Q_{75} – нижний и верхний квартили.

Сходная картина наблюдалась и для ДАД. Вариабельность ДАД за сутки составила 9,9 [8,6; 11,8] мм рт.ст. для периферического и 9,8 [7,9; 11,4] мм рт.ст. для центрального АД (p = 0,378). При сравнении дневных и ночных показателей вариабельности ДАД также не выявлено статистически значимых различий между двумя методами оценки (во всех случаях p > 0,05).

Следует отметить, что наиболее близкие значения наблюдались именно для показателей вариабельности ДАД, где медианы практически совпадали независимо от уровня измерения. В целом отсутствие различий между параметрами вариабельности центрального и периферического АД

свидетельствует о том, что суточные колебания давления у пациентов на программном ГД в равной степени отражаются как на уровне плечевой артерии, так и в аорте.

Таким образом, в исследуемой когорте показатели вариабельности центрального и периферического АД характеризовались сопоставимыми величинами и не различались статистически значимо. Полученные результаты позволяют предположить, что оценка вариабельности периферического АД в данной популяции пациентов достаточно полно отражает особенности суточной изменчивости центрального давления.

Известно, что суточные колебания АД у здоровых лиц имеют вид двухфазной кривой, характеризующейся физиологическим снижением АД в ночное время по сравнению со средним дневным уровнем. Для количественной оценки циркадного ритма используется показатель СНС АД, который рассчитывается по следующим формулам:

$$СНС\ САД = (САДдн - САДн) \times 100 / САДдн,$$

$$СНС\ ДАД = (ДАДдн - ДАДн) \times 100 / ДАДдн,$$

где САДдн и ДАДдн – средние дневные значения САД и ДАД, а САДн и ДАДн – соответствующие средние ночные показатели.

Таблица 10 – Суточные колебания центрального и периферического систолического и диастолического АД у пациентов на ГД

Показатель	Периферическое АД	Центральное АД	p
СНС САД, %	0,3 [-4,0; 5,6]	-2,7 [-7,0; 2,6]	<0,001
СНС ДАД, %	3,3 [-1,2; 6,6]	1,8 [-2,7; 5,1]	<0,001

Примечание. Данные представлены в виде медианы (Me) и квартилей (Q_{25}; Q_{75}), где Q_{25} и Q_{75} – нижний и верхний квартили; СНС – степень ночного снижения АД.

Как следует из данных, представленных в *Таблице 10*, у пациентов на программном ГД, отмечались выраженные нарушения циркадной организации АД. Медиана СНС периферического САД составила всего 0,3 [-4,0; 5,6]%, тогда как для центрального САД данный показатель был отрицательным и достигал -2,7 [-7,0; 2,6]%. Аналогичная тенденция прослеживалась и для ДАД: СНС

периферического ДАД составила 3,3 [-1,2; 6,6]%, центрального ДАД – 1,8 [-2,7; 5,1]%. Полученные значения были ниже физиологического диапазона, предполагающего ночное снижение давления на 10-20%, что свидетельствует о существенной дезорганизации суточного ритма АД у обследованных пациентов.

Особого внимания заслуживает тот факт, что показатели центрального АД отражали более выраженные нарушения циркадной регуляции по сравнению с периферическим давлением. Для центрального САД медиана СНС приобрела отрицательное значение, что указывает на преобладание ночного давления над дневным у значительной части больных. Различия между периферическими и центральными показателями СНС оказались статистически значимыми как для САД, так и для ДАД (в обоих случаях $p < 0,001$).

Для более детальной характеристики циркадных особенностей АД пациенты были распределены по типам суточного профиля (*Таблица 11 и Таблица 12*).

Таблица 11 – Сравнительная характеристика суточных профилей периферического и центрального САД у пациентов на программном ГД

Профиль	**Периферическое САД, n (%)**	**Центральное САД, n (%)**	**p**
Найт-пикер	34 (47,2%)	45 (62,5%)	<0,001
Нон-диппер	29 (40,3%)	27 (37,5%)	0,824
Диппер	9 (12,5%)	0 (0%)	0,004
Овер-диппер	0 (0%)	0 (0%)	—

Примечание. Данные представлены в виде абсолютного числа больных (%).

Таблица 12 – Сравнительная характеристика суточных профилей периферического и центрального ДАД у пациентов на программном ГД

Профиль	**Периферическое ДАД, n (%)**	**Центральное ДАД, n (%)**	**p**
Найт-пикер	21 (29,2%)	29 (40,3%)	0,008
Нон-диппер	46 (63,9%)	41 (56,9%)	0,227
Диппер	5 (6,9%)	2 (2,8%)	0,250
Овер-диппер	0	0	—

Примечание. Данные представлены в виде абсолютного числа больных (%).

В структуре профилей САД наиболее распространённым вариантом оказался патологический тип «найт-пикер», характеризующийся повышением АД в ночное время. По данным периферического САД данный профиль выявлялся у 34 пациентов (47,2%), тогда как при оценке центрального САД его частота возрастала до 45 случаев (62,5%; p <0,001). Одновременно физиологический профиль «диппер» регистрировался у 9 пациентов (12,5%) при анализе периферического САД и не выявлялся ни у одного пациента при оценке центрального давления (p = 0,004).

Профиль «нон-диппер», отражающий недостаточное ночное снижение давления, встречался у 40,3% пациентов по данным периферического САД и у 37,5% — по данным центрального САД; статистически значимых различий между группами не обнаружено (p = 0,824). Профиль «овер-диппер» в исследуемой когорте не зарегистрирован.

Сходные закономерности были получены и для ДАД. Частота профиля «найт-пикер» была выше при оценке центрального давления и достигала 40,3% против 29,2% для периферического ДАД (p = 0,008). Напротив, физиологический профиль «диппер» выявлялся редко и статистически значимо не различался между методами оценки: 6,9% при периферическом и 2,8% при центральном ДАД (p = 0,250). Наиболее распространённым вариантом суточного профиля ДАД являлся «нон-диппер», который регистрировался более чем у половины обследованных пациентов независимо от уровня измерения давления.

Таким образом, диализная популяция характеризуется выраженными нарушениями циркадной организации АД с преобладанием патологических профилей «найт-пикер» и «нон-диппер». При этом оценка центрального АД выявляет более выраженную дезорганизацию суточного ритма по сравнению с традиционными периферическими измерениями. Особенно показательным представляется увеличение доли пациентов с профилем «найт-пикер» и полное отсутствие физиологического профиля «диппер» при анализе центрального САД, что может отражать более тяжёлые нарушения сосудистой регуляции и ремоделирования артериального русла у данной категории пациентов.

Дополнительный интерес представляли показатели, специфичные для СМАД в аорте, включая амплификацию пульсового давления (PPA), индекс аугментации в аорте (AIxao), длительность периода изгнания левого желудочка (ED) и индекс эффективности субэндокардиального кровотока (SEVR). Для минимизации влияния частоты сердечных сокращений программное обеспечение комплекса автоматически рассчитывало значения указанных параметров, приведённые к условной ЧСС, равной 75 уд./мин, что позволяло более корректно сравнивать показатели между пациентами.

Как следует из данных *Таблицы 13,* медиана PPA составила 118,9 [106,2; 127,9]%, а стандартизированного показателя PPA75 – 117,7 [105,1; 123,7]%.

Таблица 13 – Значение отдельных показателей СМАД в аорте у диализных пациентов

	PPA, %	**PPA75, %**	**AIxao, %**	**AIxao75, %**
Показатель	118,9 [106,2; 127,9]	117,7 [105,1; 123,7]	17,9 [11,7; 33,6]	23,5 [20,5; 32,2]
	ED, мс	**ED75, мс**	**SEVR, %**	**SEVR75, %**
Показатель	338,3 [332,3; 356,1]	341,5 [336,0; 354,8]	121,3 [111,3; 129,3]	123,1 [116,6; 132,1]

Примечание: Данные представлены в виде медианы (Me) и квартилей (Q_{25}; Q_{75}), где Q_{25} и Q_{75} – нижний и верхний квартили; PPA - амплификация пульсового давления, AIxao - индекс аугментации в аорте, ED - длительность периода изгнания левого желудочка, SEVR - индекс эффективности субэндокардиального кровотока; PPA75, AIxao75, ED75, SEVR75 – приведенные к ЧСС=75 уд./мин значения.

Полученные значения свидетельствуют о сохранении амплификации пульсовой волны, однако её выраженность представляется менее значительной, чем можно ожидать у лиц без выраженного сосудистого ремоделирования. Данный факт хорошо согласуется с ранее полученными результатами, продемонстрировавшими отсутствие существенных различий между периферическим и центральным ПАД. Вероятно, по мере прогрессирования сосудистой ригидности характерная для здорового сосудистого русла

амплификация пульсовой волны постепенно утрачивается, вследствие чего различия между центральным и периферическим давлением становятся менее выраженными.

Особого внимания заслуживают показатели индекса аугментации. Медиана AIxao составила 17,9 [11,7; 33,6]%, а после стандартизации по ЧСС – 23,5 [20,5; 32,2]%. Известно, что увеличение AIxao отражает возрастание вклада отражённой пульсовой волны в формирование центрального АД. У пациентов с ХБП этому способствуют ремоделирование сосудистой стенки, развитие медиакальциноза, снижение эластических свойств крупных артерий и ускорение распространения пульсовой волны. В результате отражённая волна возвращается в аорту уже в фазу систолы, повышая центральное давление и увеличивая нагрузку на ЛЖ.

Дополнительную информацию о состоянии центральной гемодинамики предоставляют показатели периода изгнания ЛЖ. В исследуемой группе медиана ED составила 338,3 [332,3; 356,1] мс, а ED75 – 341,5 [336,0; 354,8] мс. Удлинение периода изгнания традиционно рассматривается как один из признаков увеличения постнагрузки на миокард. В условиях повышенной ригидности аорты и магистральных артерий для поддержания адекватного ударного объёма требуется более продолжительное изгнание крови из полости ЛЖ, что может способствовать дальнейшему развитию структурно-функциональной перестройки миокарда.

Не менее важным представляется анализ показателей коронарной перфузии. Медиана SEVR составила 121,3 [111,3; 129,3]%, а SEVR75 – 123,1 [116,6; 132,1]%. Данный показатель характеризует соотношение между потребностью миокарда в кислороде и возможностями его кровоснабжения. Несмотря на отсутствие выраженного снижения SEVR в исследуемой группе, широкий межквартильный диапазон указывает на существенную индивидуальную вариабельность данного параметра среди пациентов на программном ГД, что может отражать различную степень сердечно-сосудистого ремоделирования.

Обобщая результаты проведенного исследования, следует отметить, что оценка центрального АД позволила выявить более выраженные нарушения циркадной организации гемодинамики по сравнению с традиционным анализом периферического давления. При изучении СНС центрального АД патологические варианты суточного профиля регистрировались достоверно чаще, чем при использовании показателей, полученных на плечевой артерии. В частности, увеличивалась частота выявления профилей «нон-диппер» и «найт-пикер», которые рассматриваются как неблагоприятные с точки зрения прогноза сердечно-сосудистых осложнений.

Полученные данные позволяют предположить, что параметры центрального АД обладают более высокой чувствительностью в отношении выявления нарушений суточной регуляции гемодинамики у пациентов, находящихся на ЗПТ. Следовательно, включение оценки центрального давления в программу СМАД может расширить возможности стратификации сердечно-сосудистого риска в диализной популяции.

Характерной особенностью обследованных пациентов также являлось практически полное нивелирование различий между соответствующими показателями систолического и пульсового давления, зарегистрированными в плечевой артерии и аорте. Утрата физиологического феномена амплификации пульсовой волны, вероятно, обусловлена выраженным снижением эластичности магистральных сосудов и повышением их ригидности. В совокупности с увеличением индекса аугментации эти изменения подтверждают наличие выраженного сосудистого ремоделирования, характерного для пациентов с терминальной стадией ХБП, получающих программный ГД.

3.3. Вклад артериальной ригидности в развитие интрадиализных сердечно-сосудистых осложнений

Формированию неблагоприятного гемодинамического статуса у пациентов на ГД способствуют специфические особенности диализной популяции: эндотелиальная дисфункция и процессы макрососудистого ремоделирования артерий крупного и среднего калибра, обуславливающие повышение показателей артериальной ригидности; а также интрадиализные осложнения, затрудняющие подбор антигипертензивной терапии и снижающие адекватность процедуры ГД. Важно отметить, что наличие ИДГ не только усложняет контроль АД, способствует прогрессированию гипертрофии левого желудочка и снижает адекватность заместительной почечной терапии у диализных пациентов, но и является независимым фактором риска общей и сердечно-сосудистой смертности.

Несмотря на очевидную практическую значимость профилактики данного осложнения, до настоящего момента патофизиологические механизмы ИДГ остаются предметом дискуссий. В качестве одной из потенциальных причин ИДГ рассматриваются процессы макрососудистого ремоделирования артерий и эндотелиальная дисфункция, лежащие в основе высокой артериальной ригидности.

С целью уточнения прогностического значения параметров артериальной ригидности в развитии ИДГ у пациентов на программном ГД был выполнен анализ результатов кросс-секционного этапа настоящего исследования.

В качестве критерия ИДГ использовалось повышение систолического артериального давления (САД) >10 мм рт.ст. после процедуры ГД более чем в 4 из 6 сеансов в период, предшествующий проведению СМАД.

Определение показателей артериальной ригидности проводилось с помощью прибора СМАД с использованием программного комплекса Vasotens-24 BPLab («Петр Телегин», Нижний Новгород, Россия). Измерялись следующие параметры: индекс аугментации (AIx), PWVao, время распространения

отраженной волны (RWTT), индекс ригидности артерий (ASI). Также фиксировались демографические данные пациентов и данные объективного обследования, ряд лабораторных показателей, диализный стаж, сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания, проводимая лекарственная терапия с акцентом на диализируемость лекарственных препаратов. Учитывая влияние повышенного уровня АД на показатели ригидности сосудистой стенки, дополнительно рассчитывались величины, приведенные к САД=100 мм рт.ст. и частоте сердечных сокращений (ЧСС)=60 ударов в минуту: $RWTT_{100\text{-}60}$, $PWVao_{100\text{-}60}$, $ASI_{100\text{-}60}$. Также была унифицирована величина AIx с помощью показателя AIx_{75}, приведенного к ЧСС=75 ударов в минуту.

В исследование были включены 72 пациента, получающих программный ГД. Медиана возраста составила 52,5 [43,3; 60,0] года. В дальнейшем ИДГ была выявлена у 22 пациентов (30,6%), которые сформировали основную группу исследования, тогда как у 50 пациентов (69,4%) признаков ИДГ зарегистрировано не было.

При сравнении групп установлено, что пациенты с ИДГ были достоверно старше пациентов без ИДГ: медиана возраста составила 57,5 [49,0; 63,3] и 48,0 [33,3; 56,8] года соответственно ($p=0,011$; $r=0,301$). Кроме того, наличие ИДГ ассоциировалось с более частым использованием высокодиализируемых лекарственных препаратов. Такие препараты получали 59,1% пациентов с ИДГ против 18,0% пациентов без данного осложнения ($p<0,001$; $r=0,492$). Значимость влияния каждого фактора на развитие ИДГ представлена в *Таблице 14.*

Среди факторов, демонстрировавших обратную связь с развитием ИДГ, следует отметить наличие остаточного диуреза, сахарного диабета 1 или 2 типа и уровень сывороточного альбумина. Остаточный диурез сохранялся у 31,8% пациентов с ИДГ и у 30,0% пациентов без ИДГ ($r=-0,298$; $p=0,020$). СД встречался значительно реже в группе ИДГ – у 4,5% пациентов против 42,0% в группе сравнения ($p=0,016$; $r=-0,282$). Уровень альбумина также был ниже у пациентов с ИДГ и составил 38,3 [36,5; 39,8] г/л по сравнению с 41,0 [36,4; 45,6] г/л в группе без ИДГ ($p=0,042$; $r=-0,242$).

Таблица 14 – 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

Примечание. Данные представлены в виде абсолютного числа больных (%), медианы (Me) и квартилей (Q_{25}; Q_{75}), где Q_{25} и Q_{75} – нижний и верхний квартили. СД – сахарный диабет, PWVao – скорость пульсовой волны в аорте, RWTT – время распространения отраженной волны, ASI - индекс ригидности артерий, AIx – индекс аугментации; 100-60 – приведение показателя к САД = 100 мм рт.ст. и ЧСС = 60 ударов в минуту; 75 – приведение показателя к ЧСС = 75 ударов в минуту.

Наиболее выраженные различия между группами были выявлены при анализе показателей артериальной ригидности. У пациентов с ИДГ отмечались более высокие значения PWVao100-60 (11,2 [9,1; 13,0] против 8,8 [7,4; 11,1] м/с; p=0,004) и ASI (184,9 [172,2; 264,8] против 162,8 [141,4; 200,1] мм рт.ст.; p=0,004), что свидетельствует о большей жесткости артериального русла.

Особого внимания заслуживают показатели отраженной пульсовой волны. В группе ИДГ наблюдались существенно более высокие значения AIx и AIx75. Медиана AIx составила 1,4 [-7,3; 25,1]%, тогда как у пациентов без ИДГ данный показатель оставался отрицательным и достигал -34,0 [-51,8; -18,4]% (p<0,001; r=0,653). Аналогичная закономерность отмечалась для AIx75: -3,6 [-14,8; 21,8]% против -37,4 [-50,0; -17,2]% соответственно (p<0,001; r=0,490). Напротив, показатели RWTT и RWTT100-60 были ниже у пациентов с ИДГ, что отражало более ранний возврат отраженной волны к аорте и косвенно указывало на повышение сосудистой жесткости. Для RWTT значения составили 124,0 [114,3; 131,2] и 132,9 [118,7; 150,7] мс соответственно (p=0,048; r=-0,236), а для RWTT100-60 – 133,4 [120,5; 150,2] и 152,1 [137,7; 180,3] мс (p=0,007; r=-0,321).

С помощью ROC-анализа (receiver operating characteristic) были определены пороговые значения количественных признаков с целью их последующего включения в многофакторную логистическую регрессию (*Рисунок 7, Рисунок 8, Рисунок 9*).

Таким образом, по результатам однофакторного анализа в число факторов, ассоциированных с развитием ИДГ, были включены следующие бинарные признаки: 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 RWTT100-60 <162,7 мс, PWVao100-60 >10,2 м/с, ASI >253,3 мм рт.ст. и AIx >-16,5%.

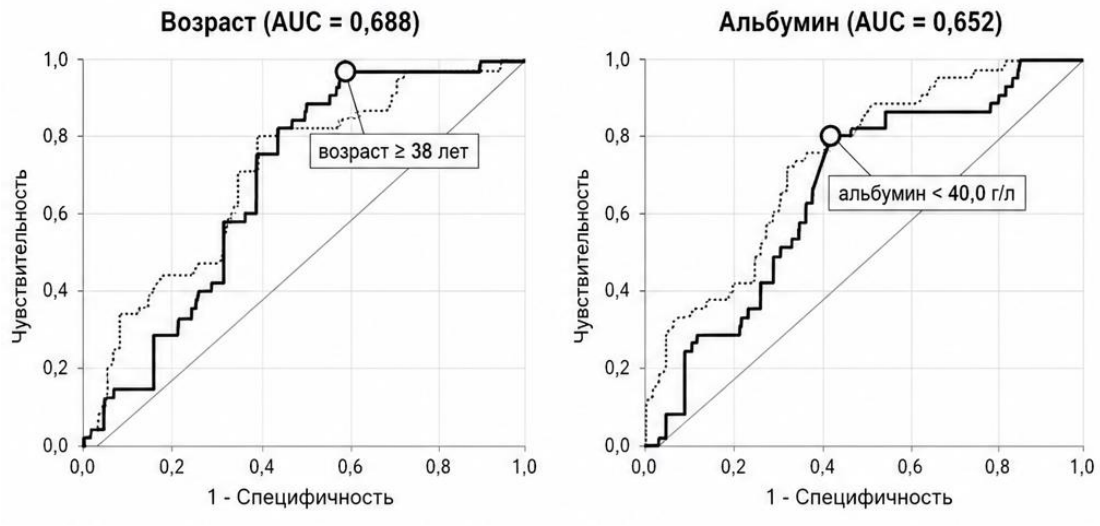


Рисунок 7 – Пороговые значения возраста и альбумина, по данным ROC-анализа

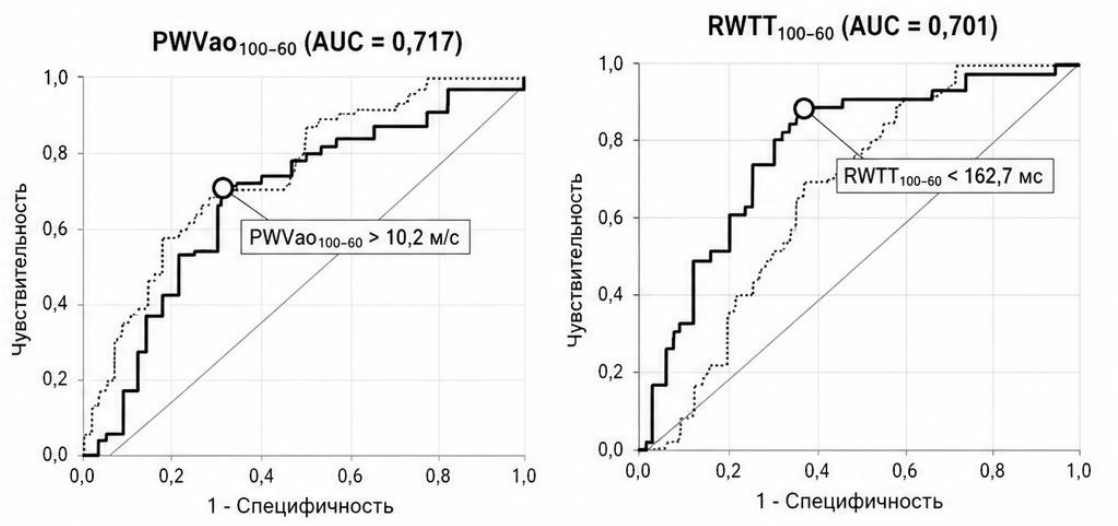


Рисунок 8 – Пороговые значения PWV_{100-60} и $RWTT_{100-60}$, по данным ROC-анализа

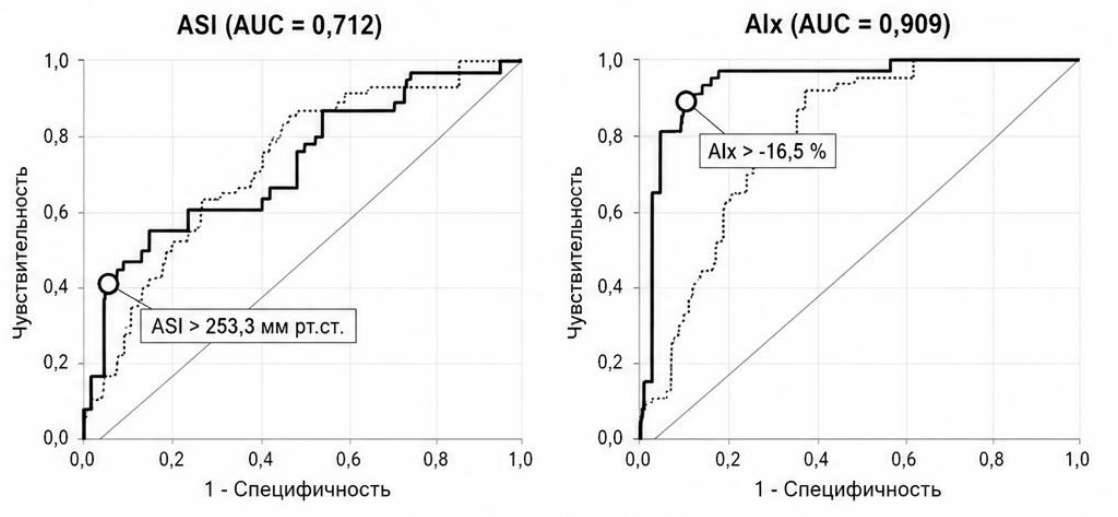


Рисунок 9 – Пороговые значения ASI и AIx, по данным ROC-анализа

С использованием выявленных предикторов были построены уравнения для оценки вероятности развития ИДГ, включающие и не включающие в себя показатели артериальной ригидности.

С учетом возможности негативного влияния корреляции между предикторами на качество модели многофакторный анализ был выполнен с использованием обратного метода пошагового исключения переменных.

Уравнение логистической регрессии для прогноза риска развития ИДГ, не включающее параметры АР:

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 АР:

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 АР:

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)

Далее для каждого набора параметров вероятность развития события P рассчитывалась по формуле:

P =exp(Y)/(1+exp(Y)), где P – вероятность развития ИДГ от 0 до 1 (что соответствует 100% вероятности), Y – зависимая переменная, рассчитанная по формуле (1), exp – константа, равная 2,72.

Для оценки диагностической эффективности разработанных математических моделей был выполнен ROC-анализ с построением ROC-кривых и определением площади под кривой (AUC, area under the curve) для моделей, основанных на клинических и лабораторных признаках (модель А), параметрах артериальной ригидности (модель Б), а также для комбинированной модели,

объединяющей клинические показатели и параметры артериальной ригидности (модель А+Б) (*Рисунок 10*).

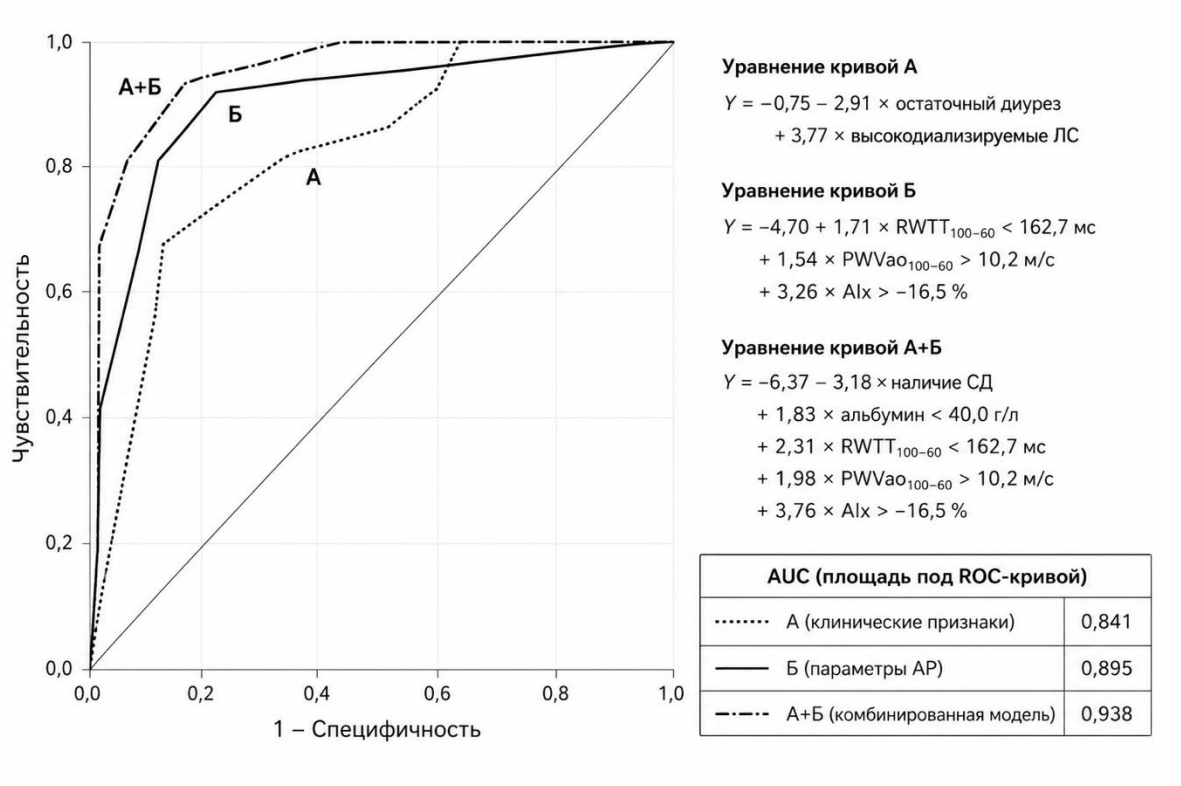


Рисунок 10 – Значения ROC-кривых моделей логистической регрессии в оценке риска развития ИДГ у пациентов на ГД

Модель А включала наличие остаточного диуреза и применение высокодиализируемых лекарственных препаратов. В модель Б были включены показатели артериальной ригидности RWTT100-60, PWVao100-60 и AIx. Комбинированная модель А+Б объединяла наличие сахарного диабета как причины терминальной стадии ХБП, уровень альбумина, а также параметры артериальной ригидности RWTT100-60, PWVao100-60 и AIx.

Проведённый анализ показал, что развитие ИДГ ассоциировалось с применением высокодиализируемых лекарственных препаратов, повышением индекса аугментации AIx, увеличением скорости распространения пульсовой волны в аорте (PWVao100-60) и снижением времени распространения отражённой волны (RWTT100-60). Напротив, наличие остаточного диуреза, сахарного диабета как причины терминальной почечной недостаточности и

более высокий уровень альбумина были связаны с меньшей вероятностью развития ИДГ.

Все разработанные модели продемонстрировали удовлетворительную дискриминационную способность. Для модели А площадь под ROC-кривой составила 0,841, что соответствует хорошему качеству прогноза. Использование исключительно параметров артериальной ригидности позволило повысить прогностическую эффективность модели до AUC 0,895. Наилучшие результаты были получены при объединении клинических признаков и показателей артериальной ригидности: для комбинированной модели А+Б площадь под ROC-кривой достигла 0,938, что свидетельствует об очень высокой точности прогнозирования риска развития ИДГ.

Особого внимания заслуживает вклад показателей артериальной ригидности в качество прогностической модели. Включение AIx, PWVao100-60 и RWTT100-60 сопровождалось существенным увеличением дискриминационной способности модели по сравнению с использованием только клинических данных. Это позволяет предположить, что процессы сосудистого ремоделирования и повышения жёсткости артериального русла играют важную роль в патогенезе ИДГ у пациентов, получающих лечение программным ГД.

Несмотря на высокие показатели диагностической эффективности, полученные результаты следует интерпретировать с учётом ограничений исследования. Относительно небольшой объём выборки и отсутствие внешней валидации могут приводить к определённому завышению прогностических характеристик модели. Поэтому представленные данные следует рассматривать как предварительные и требующие подтверждения на независимых когортах пациентов.

Тем не менее использование проспективного дизайна исследования, стандартизированной оценки параметров артериальной ригидности с помощью технологии Vasotens-24 и устойчивость выявленных ассоциаций в

многофакторном анализе позволяют рассматривать предложенную модель как перспективный инструмент стратификации риска ИДГ в клинической практике.

Таким образом, проведённый анализ показал, что показатели артериальной ригидности, прежде всего индекс аугментации AIx, скорость распространения пульсовой волны в аорте (PWVao100-60) и время распространения отражённой волны (RWTT100-60), являются значимыми факторами, связанными с развитием ИДГ у пациентов на программном ГД. Включение этих параметров в прогностические модели существенно повышает точность оценки риска ИДГ по сравнению с использованием только традиционных клинико-лабораторных показателей.

ГЛАВА 4. ВЛИЯНИЕ НЕБИВОЛОЛА НА ПОКАЗАТЕЛИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО И ЦЕНТРАЛЬНОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ, ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ И ЧАСТОТУ ИНТРАДИАЛИЗНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ПАЦИЕНТОВ НА ГЕМОДИАЛИЗЕ

Исходя из цели и задач настоящего исследования, было принято решение наметить пути коррекции нарушений периферической и центральной гемодинамики у пациентов, получающих заместительную почечную терапию методом программного ГД.

Проспективный этап исследования завершили 62 пациента, получавшие лечение программным гемодиализом. Гендерный состав обследованной когорты был сбалансированным: женщины, как и мужчины, составили 50,0% выборки (по 31 пациенту). Медианный возраст пациентов достигал 50,0 [41,8;57,8] лет, а продолжительность заместительной почечной терапии – 58,8 [50,7;80,0] месяцев.

В течение 6 месяцев небиволол получал 21 пациент, который входил в основную группу исследования. В группу контроля вошел 41 диализный пациент, которому в составе АГТ ранее были назначены другие БАБ.

При анализе исходных характеристик были выявлены значимые различия между группами (*Таблица 15*). Пациенты группы контроля были достоверно старше (55,0 [47,0;64,0] против 45,0 [33,0;53,0] лет; p=0,024), имели больший диализный стаж (62,3 [56,3;83,7] против 53,7 [44,4;59,7] месяцев; p=0,014), более низкий уровень сывороточного альбумина (36,0 [32,0;37,0] против 45,0 [37,0;47,0] г/л; p<0,0001) и чаще получали блокаторы кальциевых каналов (73,2% против 42,9%; p=0,027). В основной группе отмечались более высокая доля женщин (68,0% против 48,0%; p=0,020), большая частота сердечных сокращений (75 [74;77] против 70 [64;79] уд./мин; p=0,009), а также более высокие значения центрального систолического и пульсового давления (САДао и ПАДао) по сравнению с группой контроля (p<0,05). Кроме того, ишемическая болезнь

сердца чаще встречалась у пациентов, которым впоследствии был назначен небиволол (61,9% против 26,8%; p=0,012).

Таблица 15 – Исходные различия между группами небиволола и контроля до проведения псевдорандомизации

Признак	**все пациенты (n=62)**	**небиволол (n=21)**	**контроль (n=41)**	**p**
Возраст, лет	50,0 [41,8; 57,8]	45,0 [33,0; 53,0]	55,0 [47,0; 64,0]	0,024
Женский пол, n (%)	31 (50,0%)	15 (68,0%)	20 (48,0%)	0,020
Диализный стаж, мес	58,8 [50,7; 80,0]	53,7 [44,4; 59,7]	62,3 [56,3; 83,7]	0,014
Креатинин, мкмоль/л	700 [618; 796]	775 [689; 801]	689 [618; 795]	0,037
ЧСС, уд./мин	74 [67; 79]	75 [74; 77]	70 [64; 79]	0,009
ПАД, мм рт.ст.	55,0 [50,0; 68,8]	51,0 [49,0; 57,0]	56,0 [52,0; 65,0]	0,080
САДао, мм рт.ст.	148,6 [141,8; 160,9]	155,1 [147,9; 163,2]	147,1 [140,5; 159,4]	0,046
ПАДао, мм рт.ст.	60,0 [50,3; 69,3]	64,7 [60,0; 69,5]	55,1 [47,5; 68,6]	0,036
ИБС, n (%)	24 (38,7%)	13 (61,9%)	11 (26,8%)	0,012
БКК, n (%)	39 (62,9%)	9 (42,9%)	30 (73,2%)	0,027
Альбумин, г/л	40,0 [36,3; 43,2]	45,0 [37,0; 47,0]	36,0 [32,0; 37,0]	<0,0001

Примечание. Данные представлены в виде абсолютного числа больных (%), медианы (Me) и квартилей (Q_{25}; Q_{75}), где Q_{25} и Q_{75} – нижний и верхний квартили.

Наличие указанных различий могло существенно повлиять на результаты последующего анализа эффективности лечения. Для минимизации риска систематической ошибки была выполнена псевдорандомизация методом propensity score matching (PSM) с использованием алгоритма поиска ближайшего соседа (nearest neighbor matching) в соотношении 1:1.

В модель выравнивания были включены показатели, наиболее существенно различавшиеся между группами до начала терапии: возраст, пол,

диализный стаж, уровень альбумина, ЧСС, наличие ИБС и особенности АГТ. Дополнительно в качестве ковариат использовали пульсовое артериальное давление и уровень креатинина, поскольку различия по этим параметрам также могли оказывать влияние на изучаемые исходы.

После проведения PSM были сформированы две сопоставимые группы по 20 пациентов в каждой (*Таблица 16*).

Таблица 16 – 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
ИБС, 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

Примечание. Данные представлены в виде абсолютного числа больных (%), медианы (Me) и квартилей (Q_{25}; Q_{75}), где Q_{25} и Q_{75} – нижний и верхний квартили.

Выполненное выравнивание позволило устранить большинство исходных различий. После псевдорандомизации группы не различались по возрасту (p = 0,456), полу (p = 0,113), диализному стажу (p = 0,148), уровню креатинина (p = 0,197), частоте сердечных сокращений (p = 0,141), пульсовому артериальному давлению (p = 0,297), уровню альбумина (p = 0,534) и частоте применения

блокаторов кальциевых каналов (p = 0,341). Единственным параметром, сохранившим статистически значимые различия, оставалась распространённость ИБС, которая была выше в группе небиволола (60,0% против 20,0%; p = 0,022).

Для оценки сопоставимости сосудистых характеристик дополнительно проанализированы исходные показатели центрального аортального давления и артериальной ригидности (*Таблица 17*).

Таблица 17 – Значения показателей центрального аортального давления и артериальной ригидности до начала терапии небивололом

Показатель	**небиволол (n=20)**	**контроль (n=20)**	**p**
САДао, мм рт.ст.	154,7 [147,9; 163,4]	147,3 [140,8; 159,7]	0,091
ДАДао, мм рт.ст.	91,7 [88,1; 96,1]	92,0 [79,0; 100,1]	0,735
ПАДао, мм рт.ст.	64,5 [59,9; 67,9]	55,3 [47,8; 69,0]	0,114
RWTT, мс	126,6 [112,6; 135,0]	137,1 [122,4; 159,7]	0,096
RWTT $_{100\text{-}60}$, мс	143,4 [119,1; 153,8]	163,1 [127,9; 182,3]	0,088
PWVao $_{100\text{-}60}$, м/с	11,3 [9,1; 13,4]	10,0 [6,0; 11,8]	0,010
ASI, мм рт.ст.	172,6 [150,7; 191,6]	180,8 [147,7; 232,8]	0,409
AI_X, %	−20,5 [−31,1; 17,5]	−18,1 [−27,7; −9,2]	0,417
AI_X75, %	−27,7 [−38,3; −6,4]	−26,3 [−43,0; 1,6]	0,925

Примечание. AIx – индекс аугментации, ASI – индекс ригидности, PWVao – скорость пульсовой волны в аорте, RWTT – время распространения отраженной волны; ао – центральное аортальное, 100-60 – приведение показателя к САД = 100 мм рт.ст. и ЧСС = 60 ударов в минуту; 75 – приведение показателя к ЧСС = 75 ударов в минуту; p – достоверность различий для групп.

После выравнивания группы не различались по уровням САДао, ДАДао и ПАДао, времени распространения отражённой волны (RWTT и RWTT100-60), индексу ригидности артерий (ASI), индексу аугментации (AIx) и его стандартизированному значению AIx75 (p>0,05 для всех).

Вместе с тем показатель PWVao100-60 оставался достоверно выше у пациентов группы небиволола по сравнению с контролем (11,3 [9,1;13,4] против 8,0 [6,0;8,8] м/с; p=0,001). Кроме того, наблюдалась тенденция к меньшим значениям RWTT и RWTT100-60 в основной группе (p=0,096 и p=0,088 соответственно), что косвенно может указывать на несколько большую выраженность сосудистой ригидности до начала терапии. Однако отсутствие различий по большинству исследованных параметров центральной гемодинамики позволяет считать сформированные группы в целом сопоставимыми для дальнейшего анализа влияния небиволола на показатели центрального аортального давления и артериальной ригидности.

Таким образом, применение метода псевдорандомизации позволило существенно повысить сопоставимость групп и снизить влияние исходных различий на результаты исследования, создав условия для более корректной оценки эффектов терапии небивололом.

4.1. Динамика показателей периферического АД и вариабельности АД у диализных пациентов при лечении небивололом

Для оценки динамики показателей периферического и центрального АД, а также параметров артериальной жесткости, спустя 6 месяцев всем пациентам повторно было выполнено СМАД. Оценивались средние значения САД, ДАД и ПАД за сутки, в дневные и ночные часы, вариабельность САД и ДАД.

На фоне шестимесячной терапии небивололом у пациентов основной группы отмечалась выраженная положительная динамика показателей периферического артериального давления (*Таблица 18*).

Анализ полученных данных показал достоверное снижение как среднесуточных, так и отдельных дневных и ночных значений АД.

Таблица 18 – Динамика показателей периферического АД у диализных пациентов на фоне терапии небивололом

Показатель	до терапии	через 6 месяцев	p
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

Примечание. Данные представлены в виде медианы (Me) и квартилей (Q_{25}; Q_{75}), где Q_{25} и Q_{75} – нижний и верхний квартили.

Наиболее существенные изменения были зарегистрированы для систолического давления в ночные часы: медиана ночного САД уменьшилась с 157,0 [147,8; 167,5] до 146,7 [133,9; 155,2] мм рт.ст. (p=0,003). В результате среднесуточное САД снизилось на 7,4 мм рт.ст. – с 156,5 [145,0; 163,5] до 149,1 [141,8; 160,5] мм рт.ст. (p=0,005). Дневное САД также уменьшилось, хотя выраженность этого эффекта была менее значительной (p=0,031).

Аналогичная динамика наблюдалась и для диастолического давления. Среднесуточное ДАД снизилось с 92,5 [86,5; 95,3] до 88,0 [79,5; 95,1] мм рт.ст. (p=0,002), при этом наиболее выраженное уменьшение было отмечено в ночные часы — на 6,3 мм рт.ст. (p=0,006). Дневные значения ДАД имели тенденцию к снижению, однако статистически значимых различий не достигли (p=0,170).

Как и ожидалось для высокоселективного бета-адреноблокатора, терапия небивололом сопровождалась урежением частоты сердечных сокращений. Дневная ЧСС снизилась с 74,5 [74,0; 79,0] до 73,0 [70,2; 76,7] уд./мин, а ночная – с 74,5 [74,0; 79,0] до 70,9 [68,3; 74,6] уд./мин (для обоих показателей p<0,001). Следует отметить, что снижение ЧСС происходило без чрезмерной брадикардии, что косвенно свидетельствует о хорошей переносимости терапии.

Особый интерес представляет динамика пульсового артериального давления как интегрального показателя сосудистой жесткости и кардиоваскулярного риска. На фоне лечения медиана среднесуточного ПАД уменьшилась с 63,5 [59,0; 67,5] до 59,5 [53,8; 64,6] мм рт.ст. (p=0,007). Снижение было сопоставимым как в дневное (p=0,002), так и в ночное время (p=0,003). Учитывая, что повышенное ПАД рассматривается как один из маркеров артериальной ригидности, полученные результаты позволяют предположить, что эффект небиволола не ограничивался исключительно антигипертензивным действием, а сопровождался улучшением функционального состояния сосудистой стенки.

Положительная динамика абсолютных значений артериального давления нашла отражение и в изменении структуры суточных профилей АД (*Рисунок 11*).

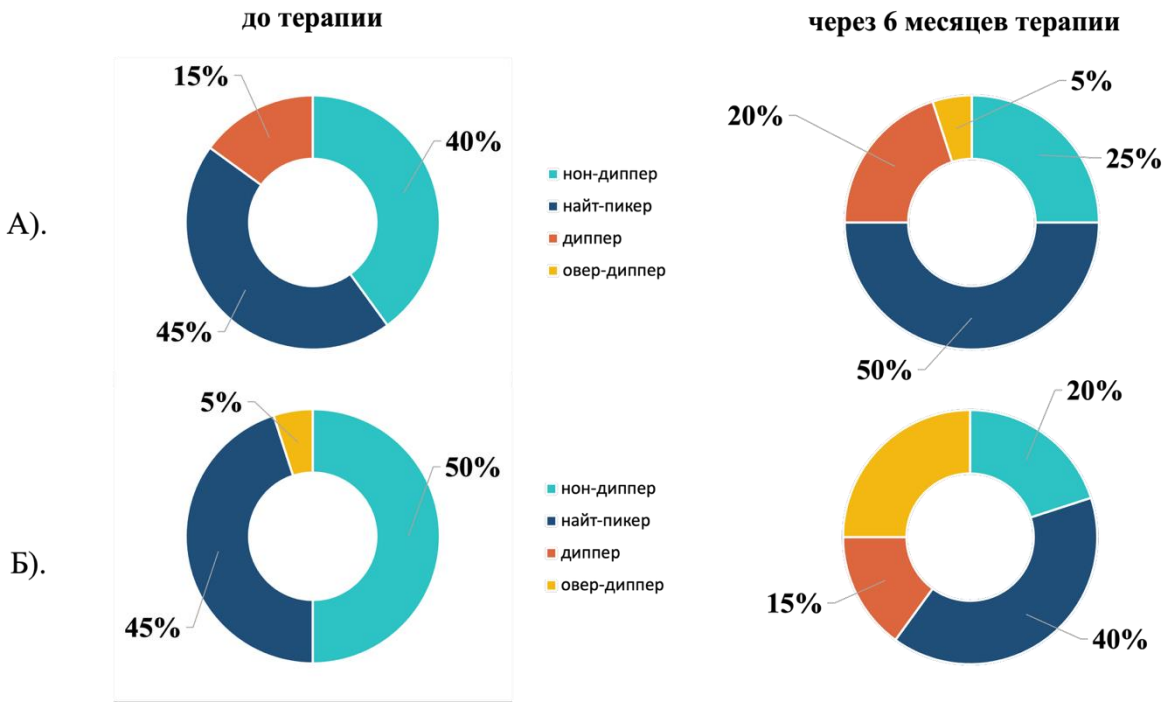


Рисунок 11 – Динамика показателей суточного профиля АД А). по степени снижения САД Б). по степени снижения ДАД до и на фоне терапии небивололом в течение 6 месяцев

Вместе с тем характер этих изменений оказался неоднозначным. По данным анализа степени ночного снижения САД доля пациентов с профилем

«нон-диппер» уменьшилась с 40 до 25%, а частота физиологического профиля «диппер» увеличилась с 15 до 20%. Кроме того, через 6 месяцев наблюдения появился один пациент с профилем «овер-диппер» (5%), который до начала лечения не регистрировался. Однако одновременно отмечалось увеличение доли «найт-пикеров» с 45 до 50%, вследствие чего статистически значимых различий в распределении профилей САД выявлено не было.

Для диастолического давления изменения выглядели более благоприятными. Частота профиля «нон-диппер» снизилась с 50 до 20%, тогда как суммарная доля физиологических вариантов суточного ритма («диппер» и «овер-диппер») увеличилась с 5 до 40%. Особенно примечательно появление группы пациентов с профилем «овер-диппер» (25%), полностью отсутствовавшей до начала терапии. Несмотря на то что статистическая значимость этих изменений не была достигнута вследствие ограниченного объема выборки, полученные результаты указывают на тенденцию к частичному восстановлению циркадной организации артериального давления на фоне лечения небивололом.

Известно, что неблагоприятный прогноз у пациентов на программном гемодиализе определяется не только уровнем артериального давления, но и его вариабельностью в течение суток. Поэтому дополнительный интерес представлял анализ изменений вариабельности САД и ДАД (*Таблица 19*). Согласно полученным данным, статистически значимое снижение было зарегистрировано только для вариабельности дневного САД: с 12,3 [11,3; 16,9] до 10,8 [9,8; 18,1] мм рт.ст. (p=0,014). Остальные показатели вариабельности не продемонстрировали достоверной динамики, хотя для вариабельности ночного САД отмечалась тенденция к уменьшению (p=0,627).

Таблица 19 – Динамика показателей вариабельности САД и ДАД на фоне терапии небивололом

Показатель	до терапии	через 6 месяцев	p
Вариабельность САД день, мм рт.ст.	12,3 [11,3; 16,9]	10,8 [9,8; 18,1]	0,014
Вариабельность САД ночь, мм рт.ст.	9,3 [7,9; 13,5]	9,3 [8,0; 14,1]	0,627
Вариабельность ДАД день, мм рт.ст.	10,2 [8,7; 12,0]	10,2 [8,5; 11,7]	0,926
Вариабельность ДАД ночь, мм рт.ст.	8,9 [6,0; 11,2]	8,9 [6,7; 10,8]	0,245

Примечание. Данные представлены в виде медианы (Me) и квартилей (Q_{25}; Q_{75}), где Q_{25} и Q_{75} – нижний и верхний квартили; нд – недостоверно.

Вместе с тем оценка исключительно средних значений не всегда позволяет в полной мере отразить клиническую значимость изменений. Поэтому дополнительно был проведен анализ частоты патологической вариабельности артериального давления. Полученные результаты показали уменьшение числа пациентов с повышенной вариабельностью дневного САД, что согласуется со снижением медианных значений данного показателя. Таким образом, терапия небивололом сопровождалась не только снижением уровня артериального давления и частоты сердечных сокращений, но и определенной стабилизацией суточного гемодинамического профиля, что потенциально может способствовать снижению сердечно-сосудистого риска у пациентов, получающих лечение программным гемодиализом.

4.2. Динамика показателей центрального АД и жесткости сосудистой стенки у пациентов на гемодиализе на фоне лечения небивололом

Для более детальной оценки влияния небиволола на центральную гемодинамику был проведён анализ показателей центрального аортального давления (*Таблица 20*).

Таблица 20 – Динамика показателей центрального АД у диализных пациентов на фоне терапии небивололом

Показатель	до терапии	через 6 месяцев	p
САДао, мм рт.ст.	154,7 [147,9; 163,4]	151,1 [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

Примечание. Данные представлены в виде медианы (Me) и квартилей (Q_{25}; Q_{75}), где Q_{25} и Q_{75} – нижний и верхний квартили. САДао – центральное систолическое артериальное давление в аорте; ДАДао – центральное диастолическое артериальное давление; ПАДао – центральное пульсовое давление; p – достоверность различий до и через 6 месяцев терапии небивололом (критерий Уилкоксона для связанных выборок).

На фоне шестимесячной терапии небивололом отмечалось достоверное снижение центрального систолического давления в аорте. Медиана САДао уменьшилась с 154,7 [147,9; 163,4] до 151,1 [147,9; 161,6] мм рт.ст. (p=0,001). Несмотря на относительно небольшую абсолютную величину изменений,

статистическая значимость результата свидетельствует о стойком влиянии терапии на центральную гемодинамику. При более детальном анализе установлено, что основной вклад в снижение центрального давления вносило уменьшение ночного САДао – с 156,9 [143,6; 167,3] до 155,3 [142,7; 165,2] мм рт.ст. ($p<0,001$), тогда как дневные показатели достоверно не изменялись ($p=0,674$).

Показатели центрального диастолического давления характеризовались значительно меньшей динамикой. Изменения среднесуточного, дневного и ночного ДАДао не достигли уровня статистической значимости ($p>0,05$), что в целом соответствует ранее выявленной преимущественной направленности антигипертензивного эффекта небиволола на систолический компонент артериального давления.

Особый интерес представляет динамика центрального пульсового давления. На фоне лечения медиана ПАДао снизилась с 64,5 [59,9; 67,9] до 64,0 [58,6; 68,2] мм рт.ст., при этом различия находились на границе статистической значимости ($p=0,058$). Вместе с тем как дневное, так и ночное центральное пульсовое давление уменьшились достоверно ($p=0,015$ и $p<0,001$ соответственно). Учитывая, что центральное пульсовое давление является интегральным отражением взаимодействия сердечного выброса, эластических свойств аорты и характеристик отражённой пульсовой волны, выявленные изменения могут свидетельствовать об улучшении функционального состояния магистральных артерий под влиянием терапии.

Полученные результаты представляют особый интерес с патофизиологической точки зрения. Известно, что у здоровых лиц благодаря феномену амплификации пульсовой волны значения систолического и пульсового давления на периферии превышают соответствующие показатели в аорте. Однако по мере прогрессирования сосудистого ремоделирования и повышения ригидности артериальной стенки различия между центральным и периферическим давлением постепенно сглаживаются. Это связано с ускорением распространения отражённой пульсовой волны и её возвратом в

центральное русло уже в фазу систолы, что приводит к дополнительному повышению центрального давления. В этой связи зарегистрированное снижение центрального САД и центрального ПАД на фоне терапии небивололом может косвенно отражать благоприятное влияние препарата на процессы сосудистого ремоделирования.

Дополнительное подтверждение этому было получено при анализе показателей артериальной ригидности (*Таблица 21*). На фоне терапии небивололом отмечено статистически значимое снижение скорости распространения пульсовой волны в аорте, приведённой к стандартным значениям САД и ЧСС (PWVao100–60), с 11,3 [9,1; 13,4] до 8,0 [6,0; 8,8] м/с (p=0,044). В контрольной группе, напротив, наблюдалось увеличение данного показателя с 10,0 [6,0; 11,8] до 11,2 [9,1; 13,4] м/с, однако изменения не достигли статистической значимости (p=0,148). Через 6 месяцев наблюдения значения PWVao100–60 в группе небиволола были статистически значимо ниже, чем в группе контроля (p=0,001).

Таблица 21 – 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

Примечание. PWVao – скорость пульсовой волны в аорте, AIx – индекс аугментации; 100-60 – приведение показателя к САД = 100 мм рт.ст. и ЧСС = 60 ударов в минуту; 75 – приведение показателя к ЧСС = 75 ударов в минуту; * - значение p между группами небиволола и контроля через 6 месяцев

В то же время статистически значимых изменений показателей, характеризующих вклад отражённой волны в формирование центрального давления, выявлено не было. В группе небиволола индекс аугментации (AIx) изменился с −20,5 [−31,1; 17,5] до −24,1 [−41,7; −9,4]% (p=0,286), а стандартизированный по ЧСС индекс аугментации (AIx75) — с −27,7 [−38,3; −6,4] до −28,3 [−43,0; −1,4]% (p=0,108). В контрольной группе динамика указанных показателей также не достигла статистической значимости (p=0,517 и p=0,638 соответственно). Межгрупповые различия через 6 месяцев наблюдения по AIx и AIx75 отсутствовали (p=0,417 и p=0,925 соответственно).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что шестимесячная терапия небивололом сопровождалась статистически значимым снижением стандартизированной скорости распространения пульсовой волны при отсутствии значимых изменений индексов аугментации. Различия в динамике данных показателей могут быть обусловлены особенностями их физиологического значения и неодинаковой чувствительностью различных маркеров артериальной ригидности к проводимой терапии. Так, PWVao100-60 преимущественно характеризует жёсткость крупных артерий, тогда как AIx и AIx75 зависят от совокупного влияния характеристик отражённой волны, сосудистого тонуса и других гемодинамических факторов.

Таким образом, шестимесячная терапия небивололом сопровождалась не только снижением периферического АД, но и благоприятными изменениями центральной гемодинамики, прежде всего за счёт уменьшения центрального систолического и пульсового давления. Выявленные изменения позволяют предположить, что клинические эффекты небиволола у пациентов, получающих программный гемодиализ, могут быть связаны не только с бета-адреноблокирующим действием препарата, но и с его потенциальным влиянием на функциональное состояние сосудистой стенки и процессы сердечно-сосудистого ремоделирования.

4.3. Изменение частоты интрадиализной гипертензии на фоне лечения небивололом

Выбор небиволола в данной работе был продиктован целым рядом факторов: классовым преимуществом БАБ в подавлении гиперактивации САС, дополнительным вазодилатирующим эффектом небиволола и его низким клиренсом в ходе диализной сессии.

В *Таблице 22* представлены средние значения перидиализных измерений АД в течение последнего месяца участия пациента в исследовании. Анализ полученных данных показал отсутствие значимых различий между группами по преддиализному САД и ДАД. Вместе с тем пациенты, получавшие небиволол, имели достоверно более низкие значения постдиализного САД по сравнению с группой контроля – 122,4 [111,7; 129,3] против 132,2 [124,9; 138,0] мм рт.ст. соответственно (p=0,004). Различия по уровню постдиализного ДАД статистической значимости не достигли (p=0,516). Полученные результаты свидетельствуют о более эффективном контроле систолического артериального давления в междиализный период на фоне применения небиволола.

Таблица 22 – Показатели перидиализного АД у пациентов на программном ГД

Параметр	небиволол (n=20)	контроль (n=20)	p
Преддиализное САД, мм рт.ст.	138,1 [131,1; 150,8]	134,7 [129,1; 141,1]	0,285
Постдиализное САД, мм рт.ст.	122,4 [111,7; 129,3]	132,2 [124,9; 138,0]	0,004
Преддиализное ДАД, мм рт.ст.	89,8 [86,4; 94,0]	88,2 [86,2; 92,6]	0,665
Постдиализное ДАД, мм рт.ст.	87,5 [81,3; 89,1]	86,5 [84,3; 89,1]	0,516

Примечание. Данные представлены в виде медианы (Me) и квартилей (Q_{25}; Q_{75}), где Q_{25} и Q_{75} – нижний и верхний квартили. p – достоверность различий между группами (критерий Манна–Уитни).

Оценка эффективности и безопасности терапии небивололом проводилась путем анализа частоты интрадиализных осложнений в течение первого и последнего месяцев лечения. В качестве критерия интрадиализной гипертензии использовали повышение САД более чем на 10 мм рт.ст. после завершения процедуры гемодиализа.

Как представлено на *Рисунке 12*, через 6 месяцев терапии небивололом частота ИДГ снизилась с 14% до 10%, что соответствует относительному уменьшению показателя на 28,6%. Одновременно увеличилась доля пациентов с благоприятным интрадиализным гемодинамическим профилем: число сеансов без эпизодов ИДГ и интрадиализной гипотонии возросло с 83% до 86%. При этом применение небиволола не сопровождалось увеличением частоты интрадиализной гипотонии. Напротив, доля таких эпизодов оставалась низкой и составила 3% до начала лечения и 4% через 6 месяцев терапии, различия были статистически недостоверны.

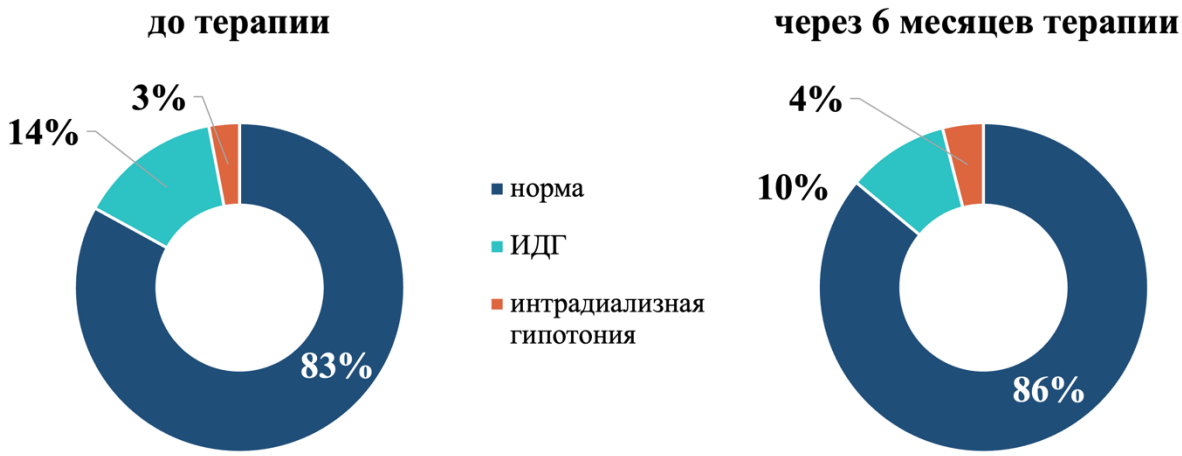


Рисунок 12 – Частота интрадиализных осложнений на фоне терапии небивололом ($p<0,05$)

Важно отметить, что при этом достоверно не увеличилось число эпизодов интрадиализной гипотонии (3% до терапии против 4% после лечения небивололом).

Исходя из вышеизложенного можно заключить, что использование небиволола в комбинированной гипотензивной терапии показало большую эффективность в коррекции показателей центрального АД, высокой ВАД и частоты ИДГ у пациентов на программном гемодиализе.

ГЛАВА 5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

АГ является одним из наиболее распространенных сердечно-сосудистых заболеваний у диализных пациентов. Несмотря на совершенствование методов ЗПТ и расширение возможностей АГТ, достижение стабильного контроля АД у данной категории больных по-прежнему представляет сложную клиническую задачу. Существенный вклад в формирование неблагоприятного гемодинамического профиля вносят нарушения структуры и функции сосудистой стенки, прогрессирующее повышение артериальной ригидности, изменения центральной гемодинамики и высокая частота ИДГ.

На первом этапе было проведено ретроспективное исследование 131 амбулаторной карты пациентов, получавших лечение программным ГД на базе отделения диализа и гравитационной хирургии крови ГБУЗ НО «НОКБ им. Н.А. Семашко». Целью данного этапа являлась оценка частоты АГ и ИДГ, анализ структуры получаемых препаратов с акцентом на их способность проходить через диализные мембраны и выявление факторов, ассоциированных с развитием ИДГ.

По результатам ретроспективного этапа ИДГ была выявлена у 60% пациентов на ГД. Следует отметить, что частота данного осложнения в исследуемой когорте оказалась выше, чем приводится в большинстве опубликованных исследований. Одним из наиболее вероятных объяснений является использование нами расширенного диагностического критерия ИДГ, предусматривавшего регистрацию любого повышения АД после сеанса ГД. Такой подход позволил выявлять более широкий спектр гемодинамических реакций, возникающих в ответ на процедуру ГД, но закономерно сопровождался увеличением частоты диагностируемой ИДГ. Кроме того, обследованная популяция характеризовалась высокой распространенностью АГ, значительной сердечно-сосудистой коморбидностью и большой долей пациентов, получавших препараты с высокой степенью диализируемости – 61,1%.

Анализ структуры АГТ показал существенные различия в частоте назначения отдельных препаратов внутри одного фармакологического класса. Среди БАБ наиболее часто применялся метопролола тартрат, тогда как доля бисопролола и метопролола сукцината составила 18% и 13% соответственно. Преобладание метопролола тартрата, вероятно, обусловлено его доступностью, накопленным опытом применения в клинической практике и эффективностью в контроле ЧСС. Вместе с тем в современных рекомендациях по ведению пациентов с ХБП и сердечно-сосудистыми заболеваниями предпочтение зачастую отдается бисопрололу и метопролола сукцинату, обладающим более убедительной доказательной базой в отношении улучшения прогноза, особенно при ХСН.

В группе БРА II лидирующее положение занимал лозартан, который назначался в 79% случаев. Полученные данные соответствуют литературным сведениям о широком применении лозартана у пациентов с АГ и ХБП благодаря его доказанным нефропротективным свойствам, способности уменьшать протеинурию и замедлять прогрессирование почечной дисфункции. Кроме того, высокая частота назначения лозартана может быть связана с его хорошей переносимостью и доступностью.

Среди иАПФ наиболее часто назначался хинаприл (31%), несколько реже – рамиприл (30%) и периндоприл (23%), тогда как доля эналаприла составила 9%. Отсутствие выраженного доминирования одного препарата свидетельствует о широком использовании различных представителей класса иАПФ в зависимости от клинических особенностей пациентов.

Результаты логистического анализа позволили выявить факторы, ассоциированные с развитием ИДГ. После проведения многофакторного анализа независимыми детерминантами ИДГ оказались ФП и применение высокодиализируемых препаратов. Наиболее выраженная ассоциация наблюдалась для высокодиализируемых препаратов (ОШ 15,71; 95% ДИ 5,91-41,81; $p<0,001$). Данный результат имеет важное клиническое значение и

подтверждает ведущую роль фармакокинетических характеристик препаратов в формировании гемодинамической нестабильности во время ГД.

Интересно, что наличие ФП продемонстрировало независимую обратную связь с развитием ИДГ (ОШ 0,08; 95% ДИ 0,02-0,28; p<0,001). Возможным объяснением данного феномена является большая частота интрадиализной гипотензии у пациентов с ФП. Кроме того, нельзя исключить влияние особенностей выборки и остаточного смешения факторов, характерного для наблюдательных исследований.

Следует отметить, что ассоциации между ИДГ и применением БАБ, моксонидина, а также эритропоэтина утратили статистическую значимость после включения сопутствующих переменных в многофакторную модель. Вероятно, данные препараты являлись не самостоятельными факторами риска, а маркерами более тяжелого сердечно-сосудистого статуса пациентов. Подобный эффект неоднократно описан в литературе и отражает влияние феномена «confounding by indication», при котором назначение определенной терапии связано с исходной тяжестью состояния пациента.

На втором этапе исследования была проведена комплексная оценка периферической и центральной гемодинамики у пациентов с ХБП 5 стадии на программном ГД.

Полученные результаты свидетельствуют о наличии стойкой АГ как на уровне периферического, так и центрального сосудистого русла. При этом оценка ЦАД позволила выявить ряд особенностей гемодинамики, которые не всегда отражались при анализе традиционных показателей периферического АД.

Анализ суточных профилей показал преобладание патологических типов циркадной организации АД. Наиболее часто встречался профиль «найт-пикер», который выявлялся у 62,5% пациентов по центральному САД и у 40,3% по центральному ДАД, что достоверно превышало соответствующие показатели периферического АД. Физиологический профиль «диппер» встречался редко, а по центральному САД не был зарегистрирован ни у одного пациента.

Оценка показателей центральной гемодинамики выявила признаки выраженного сосудистого ремоделирования и повышения артериальной жесткости. Значения индекса аугментации в аорте (AIxao) и амплификации пульсового давления (PPA) указывали на существенное изменение свойств сосудистой стенки, характерное для пациентов с терминальной ХБП. Одновременно отмечались относительно высокие значения индекса эффективности субэндокардиального кровотока (SEVR), что может отражать сохранение компенсаторных механизмов коронарной перфузии в условиях хронической перегрузки сердечно-сосудистой системы.

В целом полученные результаты подтверждают, что у пациентов на программном ГД нарушения суточного профиля АД сочетаются с выраженными изменениями центральной гемодинамики и сосудистой жесткости, что может вносить дополнительный вклад в высокий сердечно-сосудистый риск данной категории больных.

Результаты оценки показателей АР подтвердили наличие выраженных структурно-функциональных изменений сосудистого русла. У пациентов на ГД выявлено увеличение скорости распространения пульсовой волны в аорте (PWVao и PWVao100-60), увеличение индекса аугментации (AIx и AIx75), а также снижение времени распространения отраженной волны (RWTT и RWTT100-60). Совокупность указанных изменений свидетельствует о существенном повышении жесткости артериального русла и нарушении демпфирующей функции крупных артерий.

Полученные данные позволяют рассматривать повышение сосудистой жесткости как один из ключевых механизмов формирования неблагоприятного гемодинамического профиля у пациентов на ГД. Повышение ригидности сосудистой стенки, нарушение циркадного ритма АД и увеличение показателей ЦАД представляют собой взаимосвязанные процессы, способствующие повышению сердечно-сосудистого риска в данной популяции пациентов.

В настоящей работе развитие ИДГ ассоциировалось с более старшим возрастом, отсутствием остаточного диуреза, отсутствием диабетической

нефропатии, применением высокодиализируемых лекарственных средств и более низким уровнем альбумина. Среди всех клинических факторов наиболее сильная связь с ИДГ наблюдалась для назначения высокодиализируемых препаратов ($r=0,492$; $p<0,001$).

Особый интерес представляют показатели артериальной ригидности. У пациентов с ИДГ отмечались более высокие значения PWVao, ASI, AIx и AIx75 при одновременном снижении RWTT и RWTT100-60, что свидетельствует о более выраженной артериальной жесткости и увеличении отражения пульсовой волны. Наиболее тесная связь с развитием ИДГ была выявлена для AIx ($r=0,653$; $p<0,001$), что позволяет рассматривать индекс аугментации как один из наиболее информативных маркеров гемодинамической нестабильности у пациентов на программном ГД.

Построение моделей оценки риска ИДГ показало высокую диагностическую ценность как клинических показателей (AUC=0,841), так и параметров артериальной ригидности (AUC=0,895). Наилучшие результаты продемонстрировала комбинированная модель, включавшая наличие СД, уровень альбумина и показатели сосудистой жесткости (RWTT100–60, PWVao100–60 и AIx).

На третьем этапе исследования проведена оценка влияния небиволола на показатели периферической и центральной гемодинамики у пациентов, получающих программный ГД.

Шестимесячная терапия небивололом сопровождалась достоверным снижением ЧСС, уровня периферического САД и ДАД, а также ПАД. Наиболее выраженная динамика отмечалась для ночных значений САД и ДАД, что свидетельствует об улучшении контроля АД в междиализный период. Одновременно наблюдалось снижение центрального САД в аорте, преимущественно в ночные часы, а также уменьшение центрального ПАД.

На фоне терапии отмечено улучшение циркадной организации АД. Увеличилась доля пациентов с физиологическими вариантами суточного профиля («диппер» и «овер-диппер»), тогда как частота неблагоприятных

профилей («нон-диппер» и «найт-пикер») уменьшилась. Кроме того, выявлено снижение дневной вариабельности САД.

Анализ показателей артериальной ригидности продемонстрировал благоприятное влияние небиволола на состояние сосудистой стенки. Через 6 месяцев лечения значения PWVao и PWVao100–60 были ниже по сравнению с группой контроля, тогда как показатели AIx и AIx75 существенно не различались между группами. Полученные данные позволяют предположить замедление процессов сосудистого ремоделирования и улучшение эластических свойств артерий на фоне терапии небивололом.

Важным клиническим результатом явилось снижение частоты ИДГ с 14% до 10% (на 28,6%) без увеличения частоты интрадиализной гипотонии. Кроме того, у пациентов, получавших небиволол, были зарегистрированы более низкие значения постдиализного САД по сравнению с группой контроля.

Таким образом, применение небиволола у пациентов с ХБП С5Д, получающих лечение программным ГД, способствует улучшению контроля периферического и центрального АД, нормализации циркадного ритма, уменьшению выраженности артериальной ригидности и снижению частоты ИДГ. Полученные результаты позволяют рассматривать небиволол как перспективный компонент комбинированной АГТ у пациентов на программном ГД, особенно при наличии признаков сосудистого ремоделирования и высокого риска гемодинамической нестабильности.

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 ($p=0,004$), $PWVao_{100–60}$ ($p=0,004$), и снижением $RWTT_{100–60}$ ($p=0,007$).
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 $PWVao_{100\text{-}60}$, AIx и $RWTT_{100\text{-}60}$, а также учет наличия остаточного диуреза и уровня альбумина крови.

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

У пациентов с АГ, получающих лечение программным ГД, при наличии высокой ВАД и повторяющихся эпизодов ИДГ небиволол может быть рекомендован в составе комбинированной АГТ как препарат, способствующий улучшению показателей центрального АД, снижению ВАД и уменьшению частоты ИДГ.

Выявленные клинико-функциональные детерминанты ИДГ ($PWVao_{100\text{-}60}$, AIx, $RWTT_{100\text{-}60}$, 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 лечение программным ГД. Перспективным представляется исследование роли артериальной ригидности, центральной гемодинамики, остаточной функции почек, а также особенностей медикаментозной терапии в развитии данного осложнения.

Дальнейшие исследования целесообразно направить на изучение прогностической значимости показателей артериальной ригидности и центрального АД в отношении сердечно-сосудистых исходов у пациентов на программном ГД, а также на уточнение их места в алгоритмах стратификации сердечно-сосудистого риска.

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 СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АГТ – антигипертензивная терапия

АД – артериальное давление

БАБ – бета-адреноблокатор

БКК – блокатор кальциевых каналов

БРА – блокатор рецепторов ангиотензина II

ВАД – вариабельность артериального давления

ГД – гемодиализ

ДАД – диастолическое артериальное давление

ДИ – доверительный интервал

ЗПТ – заместительная почечная терапия

иАПФ – ингибитор ангиотензин-превращающего фермента

ИДГ – интрадиализная гипертензия

ОПСС – общее периферическое сосудистое сопротивление

ОР – относительный риск

ОШ – отношение шансов

ПАД – пульсовое артериальное давление

РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система

САД – систолическое артериальное давление

САС – симпато-адреналовая система

СМАД – суточное мониторирование артериального давления

ХБП – хроническая болезнь почек

ЭТ-1 – эндотелин-1

ARV – average real variability – истинная средняя вариабельность артериального давления (представляет собой усредненную абсолютную разность уровней артериального давления между последовательными измерениями с учетом последовательности, в которой они выполнялись)

NO – оксид азота

SD – standard deviation – величина стандартного отклонения

ЧСС – частота сердечных сокращений

AIx – индекс аугментации

RWTT – время распространения отраженной волны

PWVao – скорость пульсовой волны в аорте

100-60 – приведение показателя к САД=100 мм рт.ст. и ЧСС=60 ударов в минуту

75 – приведение показателя к ЧСС=75 ударов в минуту

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Альбумин, гемоглобин, гипертрофия миокарда левого желудочка сердца и качество жизни у больных, получающих заместительную почечную терапию / С. Е. Уразлина, С. В. Мамедова, А. В. Назаров [и др.] // Лечащий врач. – 2021. – № 1. – С. 38–40. – DOI: 10.51793/OS.2021.1.59.011.
2. Артериальная гипертензия и хроническая болезнь почек: консенсус по ведению пациентов / И. Е. Чазова, Ж. Д. Кобалава, А. О. Конради [и др.] // Системные гипертензии. – 2023. – Т. 20, № 1. – С. 5–19. – DOI: 10.38109/2075-082X-2023-1-5-19.
3. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2024 / Ж. Д. Кобалава, А. О. Конради, С. В. Недогода [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2024. – Т. 29, № 9. – С. 230–329. – DOI: 10.15829/1560-4071-2024-6117.
4. Батюшин, М. М. Ведение артериальной гипертензии у больных с хронической болезнью почек на гемодиализе / М. М. Батюшин // Артериальная гипертензия. – 2022. – Т. 28, № 6. – С. 627–640. – DOI: 10.18705/1607-419X-2022-28-6-627-640.
5. Башмаков, Ю. Э. Бета-адреноблокаторы и хроническая болезнь почек: литературный обзор / Ю. Э. Башмаков, А. Н. Федосеев, В. Е. Денисова // Качественная клиническая практика. – 2023. – № 4. – С. 68–77. – DOI: 10.37489/2588-0519-2023-4-68-77.
6. Возможности терапевтического воздействия и профилактики цереброваскулярных осложнений при фибрилляции предсердий у больных, находящихся на программном гемодиализе / И. Т. Муркамилов, И. С. Сабиров, В. В. Фомин [и др.] // Клиническая нефрология. – 2019. – № 3. – С. 54–62. – DOI: 10.18565/nephrology.2019.3.54-62.
7. Гиперурикемия, гиперфосфатемия и артериальная жесткость как факторы прогрессирования хронической болезни почек / А. Т. Арыкова, А. Ф. Юсупов, З. А. Айдаров [и др.] // The Scientific Heritage. – 2021. – № 69-2. – С. 35–42. – DOI: 10.24412/9215-0365-2021-69-2-35-42.

8. Горбунов, В. М. Новые концепции в вариабельности артериального давления / В. М. Горбунов, И. Н. Посохов // Российский кардиологический журнал. – 2024. – Т. 29, № 2S. – С. 72–79. – DOI: 10.15829/1560-4071-2024-5827.
9. Диагностика артериальной жесткости с помощью сердечно-лодыжечного сосудистого индекса. Согласованное мнение экспертов / В. И. Подзолков, Т. А. Сафронова, Ю. А. Васюк [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2025. – Т. 24, № 8. – Ст. 4481. – DOI: 10.15829/1728-8800-2025-4481.
10. Заместительная почечная терапия хронической болезни почек 5 стадии в Российской Федерации 2016–2020 гг.: краткий отчет по данным Общероссийского регистра заместительной почечной терапии Российского диализного общества / А. М. Андрусев, Н. Г. Перегудова, М. Б. Шинкарев, Н. А. Томилина // Нефрология и диализ. – 2022. – Т. 24, № 4. – С. 2–23. – DOI: 10.28996/2618-9801-2022-4-2-23.
11. Зелтынь-Абрамов, Е. М. Артериальная гипертензия при ХБП: от начальных до продвинутых стадий. Диагностические и терапевтические стратегии. Часть 1. Артериальная гипертензия у пациентов с ХБП 1–4 стадий / Е. М. Зелтынь-Абрамов, Н. Ф. Фролова // Нефрология и диализ. – 2020. – Т. 22, № 2. – С. 221–236. – DOI: 10.28996/2618-9801-2020-2-221-236.
12. Зелтынь-Абрамов, Е. М. Артериальная гипертензия при ХБП: от начальных до продвинутых стадий. Диагностические и терапевтические стратегии. Часть 2. Заместительная почечная терапия (программный гемодиализ) / Е. М. Зелтынь-Абрамов, А. Ю. Земченков // Нефрология и диализ. – 2020. – Т. 22, № 2. – С. 237–251. – DOI: 10.28996/2618-9801-2020-2-237-251.
13. Ибадов, Р. А. Анализ распространенности, факторов риска развития и прогрессирования симптоматической артериальной гипертензии у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек / Р. А.

Ибадов, Д. А. Чернов, С. Х. Ибрагимов // Кардиология в Беларуси. – 2024. – Т. 16, № 3. – С. 287–302. – DOI: 10.34883/PI.2024.16.3.003.

14. Иванов, Д. Д. Центральная гемодинамика и препараты выбора в коррекции гипертензии при хронической болезни почек / Д. Д. Иванов // Почки. – 2016. – Т. 15, № 1. – С. 16–21.
15. Иевлев, Е. Н. Взаимосвязь показателей артериального давления со структурно-функциональным состоянием миокарда у пациентов с хронической болезнью почек 5Д стадии / Е. Н. Иевлев, И. А. Казакова // Терапия. – 2023. – Т. 9, № 3 (65). – С. 21–27. – DOI: 10.18565/therapy.2023.3.21-27.
16. Избранные лекции по клинической фармакологии / под ред. Ю. Б. Белоусова. – М. : ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2016. – 584 с. – ISBN 978-5-9986-0270-2.
17. Интрадиализная гипертензия: акцент на высокий диализный клиренс антигипертензивных препаратов / А. С. Токарева, Н. Ю. Боровкова, Н. Ю. Линева [и др.] // Терапия. – 2023. – Т. 9, № 3 (65). – С. 28–35. – DOI: 10.18565/therapy.2023.3.28-35.
18. Клинические особенности течения артериальной гипертензии у больных с различными формами гломерулопатий / Е. М. Евсиков, Н. В. Теплова, В. И. Вечорко [и др.] // Медицинский алфавит. – 2020. – № 36. – С. 13–19. – DOI: 10.33667/2078-5631-2020-36-13-19.
19. Кочетков, А. И. Вариабельность артериального давления у пациентов с артериальной гипертонией: возможности коррекции в реальной клинической практике / А. И. Кочетков, Е. Ю. Эбзеева, А. И. Листратов // Лечебное дело. – 2021. – № 3. – С. 30–38.
20. Милованова, Л.Ю. Ремоделирование сердца и сосудов как результат дисбаланса факторов FGF-23/Клото у пациентов с хронической болезнью почек / Л.Ю. Милованова, М.В. Таранова, С.Ю. Милованова [и др.] // Терапия. – 2021. – Т. 7, № 6. – С. 7–17.

21. Параметры центральной гемодинамики и цитокиновый статус при хронической болезни почек у лиц старших возрастных групп / И. Т. Муркамилов, И. С. Сабиров, Ж. А. Муркамилова [и др.] // Вестник КРСУ. – 2021. – Т. 21, № 9. – С. 97–104.
22. Пациенты с артериальной гипертензией и хронической болезнью почек как приоритетная группа для программ первичной профилактики / Е. А. Медведева, Ж. Д. Кобалава, А. Н. Рогоза [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2024. – Т. 29, № 3. – С. 7–15. – DOI: 10.15829/1560-4071-2024-5812.
23. Посохов, И. Н. Что изменилось в домашнем мониторировании артериального давления за десятилетие? / И. Н. Посохов, Е. А. Праскурничий // Российский кардиологический журнал. – 2024. – Т. 29, № 3S. – Ст. 5966. – DOI: 10.15829/1560-4071-2024-5966.
24. Прогностические модели риска развития интрадиализной гипертензии: роль параметров артериальной ригидности / А. С. Токарева, Н. Ю. Боровкова, Н. Ю. Линева [и др.] // Доктор.Ру. – 2022. – Т. 21, № 2. – С. 51–55. – DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-2-51-55.
25. Прогностическое значение параметров артериальной ригидности в развитии интрадиализной гипертензии / А. С. Токарева, Н. Ю. Боровкова, Н. Ю. Линева [и др.] // Клиническая медицина. – 2020. – Т. 98, № 6. – С. 431–435.
26. Пятченков, М. О. Частота встречаемости и предикторы интрадиализной гипотензии / М. О. Пятченков, Е. В. Щербаков // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т. 28, № 7S. – С. 32–33.
27. Ренальная дисфункция у пациентов с артериальной гипертензией 1–2-й стадии и ее связь с сердечно-сосудистым ремоделированием и жесткостью сосудистой стенки / Е. А. Григоричева, В. В. Евдокимов, А. С. Курбакова [и др.] // Нефрология и диализ. – 2021. – Т. 23, № 2. – С. 185–191. – DOI: 10.28996/2618-9801-2021-2-185-191.

28. Романова, И. С. Особенности применения антигипертензивных препаратов у пациентов с хронической болезнью почек / И. С. Романова, И. С. Кожанова, Т. А. Чак // Медицинские новости. – 2022. – № 6 (333). – С. 44–49.

29. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардионефропротекции. Междисциплинарный консенсус / О. М. Драпкина, Ж. Д. Кобалава, М. В. Шестакова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2025. – Т. 24, № 6. – С. 113–151. – DOI: 10.15829/1728-8800-2025-4466.

30. Соснина, В. С. Особенности коронарной кальцификации у пациентов, получающих заместительную почечную терапию программным гемодиализом / В. С. Соснина, Ж. Г. Симонова // Южно-Российский журнал терапевтической практики. – 2023. – Т. 4, № 2. – С. 87–94. – DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-2-87-94.

31. 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. – DOI: 10.26442/00403660.2020.04.000534.

32. 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.

33. 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.

34. Троицкая, Е. А. Эволюция представлений о значении вариабельности артериального давления / Е. А. Троицкая, Ю. В. Котовская, Ж. Д. Кобалава

// Артериальная гипертензия. – 2013. – Т. 19, № 1. – С. 6–17. – DOI: 10.18705/1607-419X-2013-19-1-6-17.

35. Фармакологические возможности в регрессии гипертрофии левого желудочка у пациентов с артериальной гипертензией / Г. Г. Тарадин, Г. А. Игнатенко, И. В. Ракитская [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2025. – Т. 24, № 1. – С. 95–108. – DOI: 10.15829/1728-8800-2025-4161.
36. Функциональное состояние почек и сердечно-сосудистый риск у пациентов с избыточной массой тела / И. Т. Муркамилов, А. А. Айтбаев, А. В. Сабиров [и др.] // Нефрология. – 2024. – Т. 28, № 1. – С. 50–62. – DOI: 10.36485/1561-6274-2024-28-1-50-62.
37. Характеристика центрального артериального давления и артериальной ригидности у госпитализированных пациентов с сердечной недостаточностью / А. Н. Зенкина, Е. А. Троицкая, Ж. Д. Кобалава [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2024. – Т. 30, № 1. – С. 121–135. – DOI: 10.18705/1607-419X-2024-2386.
38. Хроническая болезнь почек (ХБП). Клинические рекомендации / Национальная ассоциация нефрологов. – 2024. – 242 с. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru (дата обращения: 16.06.2025).
39. Хроническая болезнь почек у пациентов пожилого и старческого возраста. Согласованное мнение экспертов Российской ассоциации геронтологов и гериатров, Научного общества нефрологов России и Евразийской ассоциации терапевтов / О. Н. Ткачева, Ю. В. Котовская, И. Н. Бобкова [и др.] // Российский журнал гериатрической медицины. – 2024. – № 1. – С. 6–20. – DOI: 10.37586/2686-8636-1-2024-6-20.
40. Чак, Т. А. Использование антигипертензивных препаратов у пациентов с хронической болезнью почек: приоритетные направления / Т. А. Чак, И. С. Романова, О. О. Шевченко // Рецепт. – 2021. – Т. 24, № 6. – С. 784–799. – DOI: 10.34883/PI.2021.24.6.002.

41. Шатманов, С. Состояние больных с хронической почечной недостаточностью, получающих гемодиализ с осложнением гипотонии / С. Шатманов, З. Исраилова, А. Нурбек кызы // Вестник Ошского государственного университета. – 2022. – № 4. – С. 49–55. – DOI: 10.52754/16947452_2022_4_49.
42. A Comparative Study of Carvedilol Versus Metoprolol Initiation and 1-Year Mortality Among Individuals Receiving Maintenance Hemodialysis / M. M. Assimon, M. A. Brookhart, J. P. Fine [et al.] // American Journal of Kidney Diseases. – 2018. – Vol. 72, № 3. – P. 337–348. – DOI: 10.1053/j.ajkd.2018.02.350.
43. A European Renal Association (ERA) synopsis for nephrology practice of the 2023 European Society of Hypertension (ESH) Guidelines for the Management of Arterial Hypertension / P. Sarafidis, R. Schmieder, M. Burnier [et al.] // Nephrology Dialysis Transplantation. – 2024. – Vol. 39, № 6. – P. 929–943. – DOI: 10.1093/ndt/gfae041.
44. A novel system to continuously estimate intradialytic blood pressure in real time / D. Viramontes-Hörner, P. Stewart, J. Stewart [et al.] // Nephrology Dialysis Transplantation. – 2025. – Vol. 40, № 11. – P. 2074–2080. – DOI: 10.1093/ndt/gfaf058.
45. A Prospective Study of Pulmonary Hypertension in Patients with Chronic Kidney Disease: A New and Pernicious Complication / H. Suresh, B. S. Arun, V. Moger [et al.] // Indian Journal of Nephrology. – 2018. – Vol. 28, № 2. – P. 127–134. – DOI: 10.4103/ijn.IJN_36_17.
46. Afzal, A. Pulmonary Hypertension: An Emerging Problem in Patients Undergoing Regular Hemodialysis / A. Afzal, M. A. Bhatti, S. Manzoor // Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan. – 2018. – Vol. 28, № 8. – P. 594–596. – DOI: 10.29271/jcpsp.2018.08.594.
47. Agarwal, R. Cardiovascular protection with antihypertensive drugs in dialysis patients: systematic review and meta-analysis / R. Agarwal, A. D. Sinha //

Hypertension. – 2009. – Vol. 53, № 5. – P. 860–866. – DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.128116.

48. Agarwal, R. Epidemiology of interdialytic ambulatory hypertension and the role of volume excess / R. Agarwal // American Journal of Nephrology. – 2011. – Vol. 34, № 4. – P. 381–390. – DOI: 10.1159/000331067.
49. Ambulatory blood pressure changes with lung ultrasound-guided dry-weight reduction in hypertensive hemodialysis patients: 12-month results of a randomized controlled trial / C. Loutradis, P. A. Sarafidis, R. Ekart [et al.] // Journal of Hypertension. – 2021. – Vol. 39, № 7. – P. 1444–1452. – DOI: 10.1097/HJH.0000000000002818.
50. Arterial stiffness and cardiovascular risk in hypertension / P. Boutouyrie, P. Chowienczyk, J. D. Humphrey [et al.] // Circulation Research. – 2021. – DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318061.
51. Arterial stiffness and incident chronic kidney disease: a large population-based cohort study / A. Beros, J. Sluyter, A. Hughes [et al.] // Journal of Nephrology. – 2024. – Vol. 37. – P. 1241–1250. – DOI: 10.1007/s40620-024-01968-x.
52. Arterial stiffness and its related factors in patients on hemodialysis / B. Yakar, M. Demir, E. Onalan [et al.] // Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan. – 2021. – Vol. 31, № 2. – P. 138–143. – DOI: 10.29271/jcpsp.2021.02.138.
53. Arterial Stiffness in Haemodialyzed Patients: Findings and Controversies / E. Cabrera-Fischer, Y. Zocalo, S. Wray [et al.] // Current Hypertension Reviews. – 2018. – Vol. 14, № 2. – P. 100–106. – DOI: 10.2174/1573402114666180413115431.
54. Assessment and management of volume overload among patients on chronic dialysis / A. Covic, D. Siriopol // Current Vascular Pharmacology. – 2021. – Vol. 19, № 1. – P. 34–40. – DOI: 10.2174/1570161118666200225093827.
55. Assimon, M. M. Intradialytic Hypertension Frequency and Short-Term Clinical Outcomes Among Individuals Receiving Maintenance Hemodialysis / M. M.

Assimon, L. Wang, J. E. Flythe // American Journal of Hypertension. – 2018. – Vol. 31, № 3. – P. 329–339. – DOI: 10.1093/ajh/hpx186.

56. Association Between Blood Pressure Variation During Dialysis and Cardio-Cerebrovascular Events / Z. Fan, R. Ye, Q. Yang [et al.] // Journal of Clinical Hypertension. – 2025. – Vol. 27, № 1. – Art. e14934. – DOI: 10.1111/jch.14934.
57. Association between resting heart rate just before starting the first dialysis session and mortality: A multicentre prospective cohort study / D. Inaguma, S. Koide, K. Takahashi [et al.] // Nephrology. – 2018. – Vol. 23, № 5. – P. 461–468. – DOI: 10.1111/nep.13048.
58. Association of 24-h central hemodynamics and stiffness with cardiovascular events and all-cause mortality. The VASOTENS Registry / S. Omboni, J. Alfie, A. Arystan [et al.] // Journal of Hypertension. – 2024. – Vol. 42, № 9. – P. 1590–1597. – DOI: 10.1097/HJH.0000000000003763.
59. Association of Arterial Stiffness and Central Pressure With Cognitive Function in Incident Hemodialysis Patients: The PACE Study / E. D. Kim, L. A. Meoni, B. G. Jaar [et al.] // Kidney International Reports. – 2017. – Vol. 2, № 6. – P. 1149–1159. – DOI: 10.1016/j.ekir.2017.07.013.
60. Association of Intradialytic Hypertension with Left Ventricular Mass in Hypertensive Hemodialysis Patients Enrolled in the Blood Pressure in Dialysis (BID) Study / A. R. Shamir, A. Karembelkar, J. Yabes [et al.] // Kidney and Blood Pressure Research. – 2018. – Vol. 43, № 3. – P. 882–892. – DOI: 10.1159/000490336.
61. Association of Peridialysis Blood Pressure and Its Variability with Cardiovascular Events in Hemodialysis Patients / R. Liao, J. Li, Y. Xiong [et al.] // Kidney and Blood Pressure Research. – 2018. – Vol. 43, № 4. – P. 1352–1362. – DOI: 10.1159/000492595.
62. Association of short-term blood pressure variability with cardiovascular mortality among incident hemodialysis patients / Y. Feng, Z. Li, J. Liu [et al.] // Renal Failure. – 2018. – Vol. 40, № 1. – P. 259–264. – DOI: 10.1080/0886022X.2018.1456456.

63. Associations of 24-Hour Central Systolic Blood Pressure With Multiorgan Damage in Nondialysis Patients With Chronic Kidney Disease / C. Chen, Y. Wang, X. Zhang [et al.] // Journal of the American Heart Association. – 2024. – Vol. 13, № 16. – Art. e034469. – DOI: 10.1161/JAHA.124.034469.

64. Bailie, G. R. Dialysis of Drugs 2022 / G. R. Bailie, N. A. Mason. – Saline, Michigan : Renal Pharmacy Consultants, LLC, 2022. – 66 p.

65. Blood pressure and volume management in dialysis: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference / J. E. Flythe, T. I. Chang, M. P. Gallagher [et al.] // Kidney International. – 2020. – Vol. 97, № 5. – P. 861–876. – DOI: 10.1016/j.kint.2020.01.046.

66. Blood pressure variability is increasing from the first to the second day of the interdialytic interval in hemodialysis patients / A. Karpetas, C. Loutradis, A. Bikos [et al.] // Journal of Hypertension. – 2017. – Vol. 35, № 12. – P. 2517–2526. – DOI: 10.1097/HJH.0000000000001478.

67. Carotid-Femoral Pulse Wave Velocity Could Be a Marker to Predict Cardiovascular and All-Cause Mortality of Hemodialysis Patients / X. N. Ng, J. P. Tsai, C. H. Wang [et al.] // Journal of Clinical Medicine. – 2023. – Vol. 12, № 7. – Art. 2509. – DOI: 10.3390/jcm12072509.

68. Carvedilol and Cardiac Biomarkers in Dialysis Patients: Secondary Analysis of a Randomized Controlled Trial / M. A. Roberts, D. Darssan, S. V. Badve [et al.] // Kidney and Blood Pressure Research. – 2017. – Vol. 42, № 6. – P. 1033–1044. – DOI: 10.1159/000485589.

69. Carvedilol increases two-year survival in dialysis patients with dilated cardiomyopathy: a prospective, placebo-controlled trial / G. Cice, L. Ferrara, A. D'Andrea [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2003. – Vol. 41, № 9. – P. 1438–1444. – DOI: 10.1016/S0735-1097(03)00241-9.

70. Carvedilol reduces elevated B-type natriuretic peptide in dialyzed patients without heart failure: cardioprotective effect of the beta-blocker / M. Kojima, K. Sato, G. Kimura [et al.] // Journal of Cardiovascular Pharmacology. – 2007. – Vol. 49, № 4. – P. 191–196. – DOI: 10.1097/FJC.0b013e318031f07f.

71. Causal Association of Arterial Stiffness With the Risk of Chronic Kidney Disease / X. Tian, Y. Liu, H. Zhang [et al.] // JACC: Asia. – 2024. – Vol. 4, № 6. – P. 444–453. – DOI: 10.1016/j.jacasi.2023.10.010.

72. Changes in blood pressure and arterial stiffness monitored with cardio-ankle vascular index during hemodialysis / S. Sato, K. Shimizu, M. Takahashi [et al.] // Frontiers in Physiology. – 2023. – Vol. 14. – Art. 1133037. – DOI: 10.3389/fphys.2023.1133037.

73. Chhabra, R. Aortic Pulse Wave Velocity and Extracellular Water Expansion in Hemodialysis Patients / R. Chhabra, A. Davenport // Artificial Organs. – 2025. – Vol. 49, № 9. – P. 1429–1436. – DOI: 10.1111/aor.15015.

74. Chinprateep, B. Prevalence and Factors Associated with Left Ventricular Systolic Dysfunction in End-Stage Renal Disease Patients on Dialysis / B. Chinprateep, N. Ratanasit, T. Chanchairujira // Journal of the Medical Association of Thailand. – 2016. – Vol. 99, № 6. – P. 653–658.

75. Chronic Kidney Disease and Arterial Stiffness: A Two-Way Path / F. Inserra, P. Forcada, A. Castellaro [et al.] // Frontiers in Medicine. – 2021. – Vol. 8. – Art. 765924. – DOI: 10.3389/fmed.2021.765924.

76. Chronic Nebivolol Treatment Suppresses Endothelin-1-Mediated Vasoconstrictor Tone in Adults With Elevated Blood Pressure / K. J. Diehl, B. R. Stauffer, A. D. Greiner [et al.] // Hypertension. – 2016. – Vol. 67, № 6. – P. 1196–1204. – DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06979.

77. Comparison of β-blocker agents and mortality in maintenance hemodialysis patients: an international cohort study / C. Toye, M. M. Sood, R. Mallick [et al.] // Clinical Kidney Journal. – 2024. – Vol. 17, № 5. – Art. sfae087. – DOI: 10.1093/ckj/sfae087.

78. Current Knowledge of Beta-Blockers in Chronic Hemodialysis Patients / I. Haddiya, S. Valoti, M. Canaud [et al.] // International Journal of Nephrology and Renovascular Disease. – 2023. – T. 16. – C. 223–230. – DOI: 10.2147/IJNRD.S414774.

79. Dialysate Sodium Levels, Ambulatory Aortic Blood Pressure, and Arterial Stiffness in Hemodialysis Patients / A. Bratsiakou, C. Loutradis, A. Bikos [et al.] // American Journal of Hypertension. – 2025. – Vol. 38, № 1. – P. 18–26. – DOI: 10.1093/ajh/hpae094.

80. Effect of lowering blood pressure on cardiovascular events and mortality in patients on dialysis: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials / H. J. Heerspink, T. Ninomiya, V. Perkovic [et al.] // The Lancet. – 2009. – Vol. 373, № 9668. – P. 1009–1015. – DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60212-9.

81. Effect of medium cut-off and high-flux hemodialysis membranes on blood pressure assessed by ambulatory blood pressure monitoring / M. V. R. Silva, A. B. Carvalho, S. R. Manfredi [et al.] // Artificial Organs. – 2024. – Vol. 48, № 3. – P. 433–443. – DOI: 10.1111/aor.14724.

82. Effectiveness comparison of cardio-selective to non-selective β-blockers and their association with mortality and morbidity in end-stage renal disease: a retrospective cohort study / T. I. Shireman, J. D. Mahnken, M. A. Phadnis [et al.] // BMC Cardiovascular Disorders. – 2016. – Vol. 16. – P. 60. – DOI: 10.1186/s12872-016-0233-3.

83. Effects of calcium channel blocker-based combinations on intra-individual blood pressure variability: post hoc analysis of the COPE trial / S. Umemoto, T. Ogihara, M. Matsuzaki [et al.] // Hypertension Research. – 2016. – Vol. 39. – P. 46–53. – DOI: 10.1038/hr.2015.104.

84. Effects of different types of antihypertensive agents on arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / X. Chen, B. Huang, M. Liu [et al.] // Journal of Thoracic Disease. – 2015. – DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.12.58.

85. Effects of enhanced versus reduced vasodilating treatment on brachial and central blood pressure in patients with chronic kidney disease: a randomized controlled trial / D. S. Khatir, J. N. Bech, E. B. Pedersen [et al.] // Journal of

Hypertension. – 2021. – Vol. 39, № 11. – P. 2232–2240. – DOI: 10.1097/HJH.0000000000002942.

86. Efficacy and safety of sacubitril–valsartan in hypertension patients with end-stage kidney disease on maintenance dialysis: a meta-analysis / D. V. Nguyen, G. T. Pham, S. N. Pham [et al.] // Journal of Hypertension. – 2025. – Vol. 43, № 4. – P. 557–567. – DOI: 10.1097/HJH.0000000000003972.

87. Efficacy of losartan for improving insulin resistance and vascular remodeling in hemodialysis patients / F. Sun, Y. Song, J. Liu [et al.] // Hemodialysis International. – 2016. – Vol. 20, № 1. – P. 22–30. – DOI: 10.1111/hdi.12327.

88. Elsayed, M. M. Atorvastatin can delay arterial stiffness progression in hemodialysis patients / M. M. Elsayed, E. M. Ayman // International Urology and Nephrology. – 2022. – Vol. 54. – P. 2969–2976. – DOI: 10.1007/s11255-022-03231-3.

89. Estimation the Serum Levels of Endothelin-1, and Nitric Oxide and Its Relation to Occurrence of Intradialytic Hypertension among Individuals Receiving Maintenance Hemodialysis / O. M. Ahmad, A. M. Elsharkawy, M. A. Abdelsalam [et al.] // Clinical Medicine and Diagnostics. – 2018. – Vol. 8, № 2. – P. 21–25. – DOI: 10.5923/j.cmd.20180802.01.

90. Factors Associated with Arterial Stiffness in Chronic Hemodialysis Patients in Jakarta: The Role of Hemodialysis Frequency and Pentraxin 3 / E. Y. Wardoyo, G. Nainggolan, N. M. Hustrini [et al.] // Acta Medica Indonesiana. – 2021. – Vol. 53, № 2. – P. 177–183.

91. Flythe, J. E. Blood pressure variability and dialysis: variability may not always be the spice of life / J. E. Flythe, S. M. Brunelli // Journal of the American Society of Nephrology. – 2014. – Vol. 25, № 4. – P. 650–653. – DOI: 10.1681/ASN.2013111237.

92. Georgianos, P. I. Aortic Stiffness, Ambulatory Blood Pressure, and Predictors of Response to Antihypertensive Therapy in Hemodialysis / P. I. Georgianos, R. Agarwal // American Journal of Kidney Diseases. – 2015. – Vol. 66, № 2. – P. 305–312. – DOI: 10.1053/j.ajkd.2015.01.018.

93. Georgianos, P. I. Effect of lisinopril and atenolol on aortic stiffness in patients on hemodialysis / P. I. Georgianos, A. D. Sinha, R. Agarwal // Clinical Journal of the American Society of Nephrology. – 2015. – Vol. 10, № 4. – P. 639–645. – DOI: 10.2215/CJN.09981014.

94. Georgianos, P. I. Epidemiology, diagnosis and management of hypertension among patients on chronic dialysis / P. I. Georgianos, R. Agarwal // Nature Reviews Nephrology. – 2016. – Vol. 12, № 10. – P. 636–647. – DOI: 10.1038/nrneph.2016.129.

95. Georgianos, P. I. Intradialysis hypertension in end-stage renal disease patients: clinical epidemiology, pathogenesis, and treatment / P. I. Georgianos, P. A. Sarafidis, C. Zoccali // Hypertension. – 2015. – Vol. 66, № 3. – P. 456–463. – DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05858.

96. Georgianos, P. I. Relative Importance of Aortic Stiffness and Volume as Predictors of Treatment-Induced Improvement in Left Ventricular Mass Index in Dialysis / P. I. Georgianos, R. Agarwal // PLoS ONE. – 2015. – Vol. 10, № 9. – Art. e0135457. – DOI: 10.1371/journal.pone.0135457.

97. Hemodynamic effects of low versus high dialysate bicarbonate concentration in hemodialysis patients / J. S. K. Jensen, I. H. Jørgensen, N. H. Buus [et al.] // Hemodialysis International. – 2024. – Vol. 28, № 3. – P. 290–303. – DOI: 10.1111/hdi.13162.

98. Hemodynamic response to fluid removal during hemodialysis: categorization of causes of intradialytic hypotension / N. W. Levin, P. Kotanko, R. Eckardt [et al.] // Nephrology Dialysis Transplantation. – 2018. – Vol. 33, № 9. – P. 1643–1649. – DOI: 10.1093/ndt/gfy048.

99. Higher visit-to-visit intra-dialytic blood pressure is associated with the progression of aortic valve stenosis in chronic hemodialysis patients / N. Norioka, T. Yasu, Y. Kubo [et al.] // Heart and Vessels. – 2016. – Vol. 31, № 9. – P. 1491–1496. – DOI: 10.1007/s00380-015-0756-z.

100. Hospitalization rate and outcomes in patients with left ventricular dysfunction receiving hemodialysis / M. A. Albeshri, A. A. Alharbi, M. M. Alghamdi [et al.]

// International Journal of General Medicine. – 2018. – Vol. 11. – P. 463–472. – DOI: 10.2147/IJGM.S179206.

101. Hypertension in dialysis patients: a consensus document by the European Renal and Cardiovascular Medicine (EURECA-m) working group of the European Renal Association–European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) and the Hypertension and the Kidney working group of the European Society of Hypertension (ESH) / P. A. Sarafidis, A. Persu, R. Agarwal [et al.] // Nephrology Dialysis Transplantation. – 2017. – Vol. 32, № 4. – P. 620–640. – DOI: 10.1093/ndt/gfw433.
102. Hypertension in hemodialysis patients treated with atenolol or lisinopril: a randomized controlled trial / R. Agarwal, A. D. Sinha, M. K. Pappas [et al.] // Nephrology Dialysis Transplantation. – 2014. – Vol. 29, № 3. – P. 672–681. – DOI: 10.1093/ndt/gft515.
103. Hypertension in Patients Treated With In-Center Maintenance Hemodialysis: Current Evidence and Future Opportunities: A Scientific Statement From the American Heart Association / N. Bansal, N.T. Artinian, G. Bakris [et al.] // Hypertension. – 2023. – Vol. 80, № 6. – P. e112–e122. – DOI: 10.1161/HYP.0000000000000230.
104. Impact of type of dialyzable beta-blockers on subsequent risk of mortality in patients receiving dialysis: A systematic review and meta-analysis / T.-H. Yeh, K.-C. Tu, K.-C. Hung [et al.] // PLOS ONE. – 2022. – Vol. 17, № 12. – Art. e0279680. – DOI: 10.1371/journal.pone.0279680.
105. Inappropriately elevated endothelin-1 plays a role in the pathogenesis of intradialytic hypertension / J. Teng, R. Batuman, D. J. Martin [et al.] // Hemodialysis International. – 2015. – Vol. 19, № 2. – P. 279–286. – DOI: 10.1111/hdi.12238.
106. Incidence of sudden cardiac death in adults with end-stage renal disease: a systematic review and meta-analysis / S. Ramesh, M. Zalucky, D. A. Hemmelgarn [et al.] // BMC Nephrology. – 2016. – Vol. 17. – Art. 78. – DOI: 10.1186/s12882-016-0293-8.

107. Influence of blood pressure variability on the life of arteriovenous fistulae in maintenance hemodialysis patients / Y. Cheng, Y. Li, J. Wang [et al.] // Clinical Hemorheology and Microcirculation. – 2016. – Vol. 62, № 2. – P. 129–137. – DOI: 10.3233/CH-151959.

108. Inter- and intradialytic fluid volume changes and vascular stiffness parameters in patients on hemodialysis / A. Lafta, J. Ukrainetz, S. Davison [et al.] // PLOS ONE. – 2022. – Vol. 17, № 2. – Art. e0262519. – DOI: 10.1371/journal.pone.0262519.

109. International Database on Home Blood Pressure in Relation to Cardiovascular Outcome: Outcome-Driven Thresholds for Increased Home Blood Pressure Variability / E. P. Juhanoja, T. J. Niiranen, Y. Hozawa [et al.] // Hypertension. – 2017. – Vol. 69, № 4. – P. 599–607. – DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08903.

110. Intradialytic hypertension and its association with endothelial cell dysfunction / J. K. Inrig, D. Patel, A. Toto [et al.] // Clinical Journal of the American Society of Nephrology. – 2011. – Vol. 6, № 8. – P. 2016–2024. – DOI: 10.2215/CJN.11351210.

111. Intradialytic hypertension is associated with low intradialytic arterial oxygen saturation / A. Meyring-Wösten, J. K. Inrig, A. J. Yevzlin [et al.] // Nephrology Dialysis Transplantation. – 2018. – Vol. 33, № 6. – P. 1040–1045. – DOI: 10.1093/ndt/gfx309.

112. Investigation of the Relationship between Cardiovascular Biomarkers and Brachial–Ankle Pulse Wave Velocity in Hemodialysis Patients / P. R. Chou, B. G. Hsu, C. C. Lee [et al.] // Journal of Personalized Medicine. – 2022. – Vol. 12, № 4. – Art. 636. – DOI: 10.3390/jpm12040636.

113. Jankowski, J. Cardiovascular Disease in Chronic Kidney Disease: Pathophysiological Insights and Therapeutic Options / J. Jankowski, J. Floege, D. Fliser, M. Böhm, N. Marx // Circulation. – 2021. – Vol. 143, № 11. – P. 1157–1172. – DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050686.

114. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease / KDIGO Blood Pressure Work Group // Kidney International. – 2021. – Vol. 99, № 3, Suppl. – P. S1–S87. – DOI: 10.1016/j.kint.2020.11.003.
115. Kim, I.S. Diagnosis and Treatment of Hypertension in Dialysis Patients: A Systematic Review / I.S. Kim, S. Kim, T.H. Yoo, J.K. Kim // Clinical Hypertension. – 2023. – Vol. 29. – Article 24. – DOI: 10.1186/s40885-023-00240-x.
116. Liu, W. Central Versus Ambulatory Blood Pressure for Predicting Mortality and Cardiovascular Events in Hemodialysis Patients: A Multicenter Cohort Study / W. Liu, Y. Ye, L. Wang [et al.] // Journal of Hypertension. – 2022. – Vol. 40, № 1. – P. 180–188. – DOI: 10.1097/HJH.0000000000002993.
117. Low dialysate sodium levels for chronic haemodialysis / M. R. Marshall, M. Y. Wang, A. C. Vandal [et al.] // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2024. – Vol. 11, № 11. – Art. CD011204. – DOI: 10.1002/14651858.CD011204.pub3.
118. Management of Patient Care in Hemodialysis While Focusing on Cardiovascular Disease Events and the Atypical Role of Hyper- and/or Hypotension: A Systematic Review / A. Khan, S. Khan, M. Adnan [et al.] // BioMed Research International. – 2016. – Vol. 2016. – Art. 9718295. – DOI: 10.1155/2016/9718295.
119. Mavrakanas, T. A. Cardiovascular complications in chronic dialysis patients / T. A. Mavrakanas, D. M. Charytan // Current Opinion in Nephrology and Hypertension. – 2016. – Vol. 25, № 6. – P. 536–544. – DOI: 10.1097/MNH.0000000000000280.
120. Nebivolol reduces short-term blood pressure variability more potently than irbesartan in patients with intradialytic hypertension / C. Loutradis, P. I. Georgianos, C. Tzanis [et al.] // Hypertension Research. – 2019. – Vol. 42, № 2. – P. 241–245. – DOI: 10.1038/s41440-018-0193-7.

121. Pathophysiological, cardiovascular and neuroendocrine changes in hypertensive patients during the hemodialysis session / O. A. Gutiérrez-Adrianzén, J. Moraes de Oliveira, R. M. Elias [et al.] // Journal of Human Hypertension. – 2015. – Vol. 29, № 6. – P. 366–372. – DOI: 10.1038/jhh.2014.93.

122. Pre-Dialysis Systolic Blood Pressure Variability Is Independently Associated with All-Cause Mortality in Incident Haemodialysis Patients / V. Selvarajah, J. M. Pasea, C. M. V. Casula [et al.] // PLOS ONE. – 2014. – Vol. 9, № 1. – Art. e86514. – DOI: 10.1371/journal.pone.0086514.

123. Predialysis central arterial waveform and blood pressure changes during hemodialysis / Y. Iwashima, H. Fukushima, N. Nakano [et al.] // Scientific Reports. – 2024. – Vol. 14. – Art. 25768. – DOI: 10.1038/s41598-024-75000-4.

124. Predialysis systolic BP variability and outcomes in hemodialysis patients / T. Shafi, M. B. Sozio, E. D. Bandeen-Roche [et al.] // Journal of the American Society of Nephrology. – 2014. – Vol. 25, № 4. – P. 799–809. – DOI: 10.1681/ASN.2013060667.

125. Primary prevention of atrial fibrillation with beta-blockers in patients with end-stage renal disease undergoing dialysis / T. T. Lin, C. E. Lai, C. C. Hwang [et al.] // Scientific Reports. – 2015. – Vol. 5. – Art. 17731. – DOI: 10.1038/srep17731.

126. Probing the mechanisms of intradialytic hypertension: a pilot study targeting endothelial cell dysfunction / J. K. Inrig, P. Van Buren, C. Kim [et al.] // Clinical Journal of the American Society of Nephrology. – 2012. – Vol. 7, № 8. – P. 1300–1309. – DOI: 10.2215/CJN.10010911.

127. Prognostic Benefits of Carvedilol, Bisoprolol, and Metoprolol Controlled Release/Extended Release in Hemodialysis Patients with Heart Failure: A 10-Year Cohort / C. H. Tang, C. J. Wang, T. H. Chen [et al.] // Journal of the American Heart Association. – 2016. – Vol. 5, № 1. – Art. e002584. – DOI: 10.1161/JAHA.115.002584.

128. Relationship between carotid-femoral pulse wave velocity and prognosis in maintenance hemodialysis patients / Y. Zhu, J. Li, M. Ding [et al.] // Medicine.

– 2024. – Vol. 103, № 32. – Art. e39099. – DOI: 10.1097/MD.0000000000039099.

129. Sacubitril–valsartan in patients requiring hemodialysis / D. Le, M. E. Grams, J. Coresh [et al.] // JAMA Network Open. – 2024. – Vol. 7, № 8. – Art. e2429237. – DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2024.29237.
130. Saleh, M. A. Effect of high flow arteriovenous fistula on cardiac function in hemodialysis patients / M. A. Saleh // The Egyptian Heart Journal. – 2018. – Vol. 70, № 4. – P. 337–341. – DOI: 10.1016/j.ehj.2018.10.007.
131. Serum ADMA, endothelial dysfunction, and atherosclerosis in hypervolemic hemodialysis patients / I. Dogan, S. Kiyici, M. E. Ersoy [et al.] // Turkish Journal of Medical Sciences. – 2018. – Vol. 48, № 5. – P. 1041–1047. – DOI: 10.3906/sag-1804-98.
132. Serum Endocan Is a Risk Factor for Aortic Stiffness in Patients Undergoing Maintenance Hemodialysis / T. J. Wu, B. G. Hsu, Y. T. Tsai [et al.] // Medicina. – 2024. – Vol. 60, № 6. – Art. 984. – DOI: 10.3390/medicina60060984.
133. Sex differences in ambulatory central blood pressure and arterial stiffness in hemodialysis patients / A. G. Karagiannidis, M. P. Theodorakopoulou, F. Iatridi [et al.] // High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention. – 2025. – Vol. 32, № 3. – P. 323–333. – DOI: 10.1007/s40292-025-00713-0.
134. Spironolactone in patients on chronic haemodialysis at high risk of adverse cardiovascular outcomes (ALCHEMIST): a multicentre, double-blind, randomized, placebo-controlled trial and updated meta-analysis / P. Rossignol, F. Zannad, Z. Massy [et al.] // The Lancet. – 2024. – Vol. 406. – P. 705–718.
135. Spironolactone versus placebo in patients undergoing maintenance dialysis (ACHIEVE): an international, parallel-group, randomized controlled trial / M. Walsh, D. Collister, M. Gallagher [et al.] // The Lancet. – 2024. – Vol. 406. – P. 695–704.
136. The association of interdialytic blood pressure variability with cardiovascular events and all-cause mortality in haemodialysis patients / P. A. Sarafidis, P. I.

Georgianos, A. N. Karpetas [et al.] // Nephrology Dialysis Transplantation. – 2018. – Vol. 34, № 3. – P. 515–523. – DOI: 10.1093/ndt/gfy247.

137. The Combination of Beta Blockers and Renin-Angiotensin System Blockers Improves Survival in Incident Hemodialysis Patients: A Propensity-Matched Study / J. Luno, A. Garcia de Vinuesa, A. Gomez-Campdera [et al.] // Kidney International Reports. – 2017. – Vol. 2, № 4. – P. 665–675. – DOI: 10.1016/j.ekir.2017.03.001.
138. The effect of dry-weight reduction guided by lung ultrasound on ambulatory blood pressure in hemodialysis patients: a randomized controlled trial / C. Loutradis, P. A. Sarafidis, R. Ekart [et al.] // Kidney International. – 2019. – Vol. 95, № 6. – P. 1505–1513. – DOI: 10.1016/j.kint.2019.02.018.
139. The Effect of Low Dialysate Sodium Concentration on Ambulatory Aortic Blood Pressure and Arterial Stiffness in Patients With Intradialytic Hypertension: A Randomized Crossover Study / F. Iatridi, M. P. Theodorakopoulou, R. Ekart [et al.] // Cureus. – 2025. – Vol. 17, № 1. – Art. e77079. – DOI: 10.7759/cureus.77079.
140. The effects of extracellular volume and intradialytic peripheral resistance changes on ambulatory blood pressure in hemodialysis patients with and without recurrent intradialytic hypertension / M. McAdams, L. P. Gregg, R. Lu [et al.] // Clinical Kidney Journal. – 2020. – Vol. 14, № 5. – P. 1450–1457. – DOI: 10.1093/ckj/sfaa159.
141. The Effects of Nebivolol and Irbesartan on Ambulatory Aortic Blood Pressure and Arterial Stiffness in Hemodialysis Patients with Intradialytic Hypertension / M. Theodorakopoulou, C. Loutradis, A. Bikos [et al.] // Blood Purification. – 2021. – Vol. 50, № 1. – P. 73–83. – DOI: 10.1159/000507913.
142. The effects of nebivolol and irbesartan on postdialysis and ambulatory blood pressure in patients with intradialytic hypertension: a randomized cross-over study / A. Bikos, C. Loutradis, P. I. Georgianos [et al.] // Journal of Hypertension. – 2019. – Vol. 37, № 2. – P. 432–442. – DOI: 10.1097/HJH.0000000000001891.

143. The efficacy and safety of technology-guided dry weight adjustment among dialysis patients: a meta-analysis of randomized controlled trials / W. Wathanavasin, C. Thongprayoon, P. W. Davis [et al.] // Kidney Medicine. – 2025. – Vol. 7, № 8. – Art. 101052. – DOI: 10.1016/j.xkme.2025.101052.
144. The ERA Registry Annual Report 2022: Epidemiology of Kidney Replacement Therapy in Europe, with a Focus on Sex Comparisons / R. Boenink, M. Bonthuis, B.A. Boerstra et al. // Clinical Kidney Journal. – 2025. – Vol. 18, № 2. – Article sfae405. – DOI: 10.1093/ckj/sfae405.
145. The prevalence of persistent intradialytic hypertension in a hemodialysis population with extended follow-up / P. N. Van Buren, J. Kim, J. M. Toto [et al.] // International Journal of Artificial Organs. – 2012. – Vol. 35, № 11. – P. 1031–1038. – DOI: 10.5301/ijao.5000169.
146. The relative potential contribution of volume load and vascular mechanisms to hypertension in non-dialysis and dialysis chronic kidney disease patients / G. Tade, S. Jesky, A. Davenport [et al.] // Frontiers in Cardiovascular Medicine. – 2024. – Vol. 11. – Art. 1377887. – DOI: 10.3389/fcvm.2024.1377887.
147. The role of intra- and interdialytic sodium balance and restriction in dialysis therapies / S. Q. Lew, G. Asci, P. A. Rootjes [et al.] // Frontiers in Medicine. – 2023. – Vol. 10. – Art. 1268319. – DOI: 10.3389/fmed.2023.1268319.
148. The Role of β-Blockers in the Evolving Treatment Landscape of Resistant Hypertension / S. Masi, G. Y. H. Lip, M. Volpe [et al.] // Drugs. – 2026. – Vol. 86, № 6. – P. 887–907. – DOI: 10.1007/s40265-026-02319-9.
149. The roles of sodium and volume overload on hypertension in chronic kidney disease / J. Shin, C. H. Lee // Kidney Research and Clinical Practice. – 2021. – Vol. 40, № 4. – P. 542–554. – DOI: 10.23876/j.krcp.21.800.
150. The β-Blocker to Lower Cardiovascular Dialysis Events (BLOCADE) Feasibility Study: A Randomized Controlled Trial / M. A. Roberts, S. V. Badve, D. Darssan [et al.] // American Journal of Kidney Diseases. – 2016. – Vol. 67, № 6. – P. 902–911. – DOI: 10.1053/j.ajkd.2015.10.029.

151. United States Renal Data System. USRDS 2024 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States. – Bethesda (MD) : National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2024.
152. Use of Beta-Blockers on Maintenance Dialysis Patients and Ischemic Cerebral and Cardiovascular Deaths: An Examination Using Propensity Score / K. Omae, T. Kimura, T. Takahashi [et al.] // Contributions to Nephrology. – 2018. – Vol. 195. – P. 120–130. – DOI: 10.1159/000486942.
153. Van Buren, P. N. Pathophysiology and implications of intradialytic hypertension / P. N. Van Buren // Current Opinion in Nephrology and Hypertension. – 2017. – Vol. 26, № 4. – P. 303–310. – DOI: 10.1097/MNH.0000000000000334.
154. Van Buren, P. N. Special situations: Intradialytic hypertension/chronic hypertension and intradialytic hypotension / P. N. Van Buren, J. K. Inrig // Seminars in Dialysis. – 2017. – Vol. 30, № 6. – P. 545–552. – DOI: 10.1111/sdi.12671.
155. Variability in Predialysis Systolic Blood Pressure and Long-Term Outcomes in Hemodialysis Patients / Y. Wang, J. Li, R. Liao [et al.] // Kidney and Blood Pressure Research. – 2018. – Vol. 43, № 1. – P. 115–124. – DOI: 10.1159/000487111.
156. Vervloet, M. G. Can we reverse arterial stiffness by intervening on CKD-MBD biomarkers? / M. G. Vervloet // Clinical Kidney Journal. – 2023. – DOI: 10.1093/ckj/sfad089.
157. Visit-to-visit blood pressure variability is a strong predictor of cardiovascular events in hemodialysis: insights from FOSIDIAL / P. Rossignol, F. Cridlig, P. Lehert [et al.] // Hypertension. – 2012. – Vol. 60, № 2. – P. 339–346. – DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.190397.
158. Visit-to-visit systolic blood pressure variability and outcomes in hemodialysis / T. I. Chang, J. E. Flythe, S. M. Brunelli [et al.] // Journal of Human Hypertension. – 2014. – Vol. 28, № 1. – P. 18–24. – DOI: 10.1038/jhh.2013.49.

159. Volume overload in hemodialysis: diagnosis, cardiovascular consequences, and management / C. Loutradis, P. A. Sarafidis, C. J. Ferro [et al.] // Nephrology Dialysis Transplantation. – 2021. – Vol. 36, № 12. – P. 2182–2193. – DOI: 10.1093/ndt/gfaa182.

160. Volume status and arterial blood pressures are associated with arterial stiffness in hemodialysis patients / A. Erdan, A. Q. Schneider, J. M. Kooman [et al.] // International Journal of Artificial Organs. – 2018. – Vol. 41, № 7. – P. 378–384. – DOI: 10.1177/0391398818778212.

161. Vongsanim, S. The association between peri-dialytic pulse wave velocity measurements and hemodialysis patient mortality / S. Vongsanim, A. Davenport // Hemodialysis International. – 2021. – Vol. 25, № 1. – P. 71–77. – DOI: 10.1111/hdi.12874.

162. Wang, J. G. Effects of amlodipine and other classes of antihypertensive drugs on long-term blood pressure variability: evidence from randomized controlled trials / J. G. Wang, P. Yan, B. W. Jeffers // Journal of the American Society of Hypertension. – 2014. – Vol. 8, № 5. – P. 340–349. – DOI: 10.1016/j.jash.2014.02.003.

163. Weir, M. A. Beta blockers in patients with end-stage renal disease: evidence-based recommendations / M. A. Weir, C. A. Herzog // Seminars in Dialysis. – 2018. – Vol. 31, № 3. – P. 219–225. – DOI: 10.1111/sdi.12691.

164. Yang, C. Y. Postdialysis blood pressure rise predicts long-term outcomes in chronic hemodialysis patients: a four-year prospective observational cohort study / C. Y. Yang, W. C. Yang, Y. P. Lin // BMC Nephrology. – 2012. – Vol. 13. – Art. 12. – DOI: 10.1186/1471-2369-13-12.

165. β-Blocker dialyzability and mortality in older patients receiving hemodialysis / M. A. Weir, M. N. Dixon, D. N. Fleet [et al.] // Journal of the American Society of Nephrology. – 2015. – Vol. 26, № 4. – P. 987–996. – DOI: 10.1681/ASN.2014040324.

166. β-Blocker Dialyzability in Maintenance Hemodialysis Patients: A Randomized Clinical Trial / A. Tieu, M. A. Weir, S. N. Hawley [et al.] // Clinical Journal of

the American Society of Nephrology. – 2018. – Vol. 13, № 4. – P. 604–611. – DOI: 10.2215/CJN.07470717.

167. β-Blocker use and cardiovascular outcomes in hemodialysis: a systematic review / A. Tella, W. Vang, E. Ikeri [et al.] // Kidney Medicine. – 2022. – Vol. 4, № 5. – Art. 100460. – DOI: 10.1016/j.xkme.2022.100460.

168. β-Blocker Use and Risk of Mortality in Heart Failure Patients Initiating Maintenance Dialysis / H. Zhou, J. J. Sim, J. Shi [et al.] // American Journal of Kidney Diseases. – 2021. – Vol. 77, № 5. – P. 704–712. – DOI: 10.1053/j.ajkd.2020.07.023.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

Рисунок 1 – Сравнение индексов ВАД у пациентов а) с тенденцией к снижению АД, б) без значимой тенденции к снижению АД.....29

Таблица 1 – Фармакокинетические параметры некоторых бета-адреноблокаторов.....46

Рисунок 2 – Структура исследования.....50

Таблица 2 – Клинико-демографическая и лабораторная характеристика пациентов ретроспективного этапа исследования.....51

Рисунок 3 – Структура причин ХБП 5 стадии у пациентов на программном ГД.....53

Таблица 3 – Структура медикаментозной терапии пациентов на программном гемодиализе.....54

Рисунок 4 – Распределение пациентов по количеству принимаемых гипотензивных препаратов.....55

Таблица 4 – Клиническая характеристика пациентов ретроспективного этапа и результаты однофакторного анализа.....66

Таблица 5 – Основные лабораторные показатели пациентов ретроспективного этапа и результаты однофакторного анализа.....67

Таблица 6 – Характеристика лекарственной терапии пациентов ретроспективного этапа и результаты однофакторного анализа.....68

Рисунок 5 – Частота использования высокодиализируемых молекул лекарственных средств в зависимости от класса гипотензивных препаратов.....69

Рисунок 6 – Частота назначения отдельных гипотензивных препаратов внутри одного класса. А. – класс бета-адреноблокаторов, Б. –

класс антагонистов рецепторов ангиотензина II, В. – класс ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента.....70

Таблица 7 – Результаты однофакторного и многофакторного логистического анализа детерминант ИДГ.....71

Таблица 8 – Показатели центрального и периферического АД у пациентов на ГД.....74

Таблица 9 – Показатели вариабельности центрального и периферического систолического и диастолического АД у пациентов на ГД.....76

Таблица 10 – Суточные колебания центрального и периферического систолического и диастолического АД у пациентов на ГД.....77

Таблица 11 – Сравнительная характеристика суточных профилей периферического и центрального САД у пациентов на программном ГД.....78

Таблица 12 – Сравнительная характеристика суточных профилей периферического и центрального ДАД у пациентов на программном ГД.....78

Таблица 13 – Значение отдельных показателей СМАД в аорте у диализных пациентов.....80

Таблица 14 – Качественные и количественные признаки, ассоциированные с развитием ИДГ по результатам однофакторного анализа.....85

Рисунок 7 – Пороговые значения возраста и альбумина, по данным ROC-анализа.....87

Рисунок 8 – Пороговые значения PWV_{100-60} и $RWTT_{100-60}$, по данным ROC-анализа.....87

Рисунок 9 – Пороговые значения ASI и AIx, по данным ROC-анализа.....87

Рисунок 10 – Значения ROC-кривых моделей логистической регрессии в оценке риска развития ИДГ у пациентов на ГД.....89

Таблица 15 – Исходные различия между группами небиволола и контроля до проведения псевдорандомизации.....93
Таблица 16 – Значения факторов выравнивания после псевдорандомизации до начала терапии небивололом.....94
Таблица 17 – Значения показателей центрального аортального давления и артериальной ригидности до начала терапии небивололом....95
Таблица 18 – Динамика показателей периферического АД у диализных пациентов на фоне терапии небивололом.....97
Рисунок 11 – 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.....98
Таблица 19 – Динамика показателей вариабельности САД и ДАД на фоне терапии небивололом.....100
Таблица 20 – Динамика показателей центрального АД у диализных пациентов на фоне терапии небивололом.....101
Таблица 21 – Параметры артериальной ригидности у диализных пациентов.....103
Таблица 22 – Показатели перидиализного АД у пациентов на программном ГД.....105
Рисунок 12 – Частота интрадиализных осложнений на фоне терапии небивололом ($p<0,05$).....106