

УДК 616-036.882-08

**ВЛИЯНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ
ГЕМОДИНАМИКИ НА УРОВЕНЬ
СМЕРТНОСТИ И РИСК РАЗВИТИЯ
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ
ОСЛОЖНЕНИЙ У ДИАЛИЗНЫХ
ПАЦИЕНТОВ**

Бабич Владимир Петрович
*Краснодарский краевой нефрологический
центр, Новороссийский филиал*

Шадрин Роман Владимирович
*Кубанский государственный медицинский
университет, Краснодар, Россия*

Заболотских Игорь Борисович – д.м.н.,
профессор
*МБУЗ ГБ № 2 «КМЛДО»,
Кубанский государственный медицинский
университет, Краснодар, Россия*

В статье приведены данные российских и зарубежных исследований, посвященных прогностической значимости различных параметров гемодинамики у диализных пациентов, а также проанализирована их связь с уровнем смертности и риском развития сердечно-сосудистых осложнений.

Ключевые слова: АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ, ГЕМОДИАЛИЗ, ГЕМОДИНАМИКА, ДИАЛИЗНЫЕ ПАЦИЕНТЫ, СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ.

UDC 616-036.882-08

**EFFECT OF HEMODYNAMIC
PARTICULARITIES ON THE
LETHALITY AND CARDIO-
VASCULAR COMPLICATION RISK IN
DIALYZED PATIENTS.**

Babich Vladimir Petrovich
*Krasnodar Krai neurological center,
Novorossiisk department*

Shadrin Roman Vladimirovich
*Kuban state medical university, Krasnodar,
Russia*

Zabolotskich Igor' Borisovich – MD, prof.
*City Hospital Nr. 2,
Kuban state medical university, Krasnodar,
Russia*

The article presented the data of Russian and foreign studies about prognostic importance of different hemodynamic parameters in dialyzed patients. The connection of the parameters with lethality and cardio-vascular complication risk was estimated.

Key words: ARTERIAL PRESSURE, HEMODYNAMICS, DYALUZED PATIENTS, CARDIO-VASCULAR COMPLICATIONS.

Список используемых сокращений

АГ – артериальная гипертензия
АДср – среднее артериальное давление
ГД – гемодиализ
ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка
ДАД – диастолическое артериальное давление
ДИ – доверительный интервал
ДЭП – дисциркуляторная энцефалопатия
ЗТПН – заместительная терапия почечной недостаточности
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ОИМ – острый инфаркт миокарда
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
ОПСС – общее периферическое сосудистое сопротивление
ОР – относительный риск
ПГД – программный гемодиализ
ПД – пульсовое давление
РКИ – рандомизированное контролируемое исследование
САД – систолическое артериальное давление
СД – сахарный диабет
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания.

Актуальность проблемы

В настоящее время в мире около 1,5 млн человек находятся на лечении программным гемодиализом (ПГД), из них более 18 тысяч – в России [2]. Они имеют более высокий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), и смертность в данной группе в 30 раз выше, чем в общей популяции [19].

В структуре ССЗ превалирует артериальная гипертензия (АГ). По данным мировых регистров, распространённость АГ у диализных больных в Европе составляет 72,7 %, в Японии – 55,9 %, а в США – 83,2 %. По данным регистра Российского диализного общества, АГ имеется у 63,2 % пациентов.

Существуют и другие сопутствующие ССЗ, вносящие весомый вклад в формирование неблагоприятных исходов заместительной терапии почечной недостаточности (ЗТПН) у данной категории пациентов:

- гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), встречающаяся в Японии у 28,1

% диализных больных, в Европе – у 55,2 %, в США – у 34,2 %;

- сердечная недостаточность: в Японии – у 6,1 % пациентов, в Европе – у 25 %, в США – у 45 %;
- ишемическая болезнь сердца (ИБС): в Японии – у 19,2 %, в Европе – 29,4 %, в США – у 49,8 % пациентов.

Показатели годичной смертности в диализной популяции в отдельных странах остаются высокими. Так, во Франции они составляют 13,3–14,2 %, в Германии – 16,3–17,8 %, в Италии – 13,8–15,4 %, в США – 21,7 %, в Японии – 6,6 % [20].

Значителен вклад АГ и других ССЗ в развитие цереброваскулярных расстройств, формирование неврологического дефицита, прогрессирование дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭП), когнитивных нарушений и деменции. Инсульт является третьей по частоте причиной смерти среди диализных больных и регистрируется с частотой 4,9 на 100 человеко-лет. Так, по данным одного центрального исследования в Челябинской областной больнице [34], за период с 2003 по 2010 г. было зафиксировано 88 смертей у пациентов, находящихся на ПГД. В структуре летальности преобладали сердечно-сосудистые осложнения, ставшие причиной смерти 63 больных (72 %). В ходе детального анализа выявлено доминирование сердечной недостаточности, острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), острого инфаркта миокарда (ОИМ) (47,6 %, 33,3 %, 15,8 %, соответственно). В другом центральном исследовании [35] (212 пациентов, семилетний период наблюдения) было зарегистрировано 46 случаев смерти от сердечно-сосудистых причин, из них от ОНМК – 21,4 % у мужчин и 26,3 % у женщин. Средний возраст исследуемых составил 50 лет. Соотношение ишемических и геморрагических инсультов составило 3/1. В небольшом центральном исследовании [36] (151 пациент, срок наблюдения – 22 года) отмечено преобладание геморрагического типа инсульта над ишемическим. Наблюдение за 1064 пациентами программного гемодиализа в течение 24 лет в Японии выявило развитие острых цереброваскулярных событий в 9,2 %

случаев (98 пациентов). При формировании цереброваскулярных расстройств имеют значение не только традиционные факторы риска атеросклероза (возраст, сахарный диабет, АГ, дислипидемия), но также уремия и сам гемодиализ.

ДЭП, когнитивные расстройства и деменция регистрируются у 18–39 % пациентов ПГД, и они вносят значительный вклад в формирование рисков смерти, инвалидизации, отказа от диализа и госпитализации [37].

За последний период было проведено несколько крупных многоцентровых рандомизированных исследований, направленных на снижение случаев заболеваемости и смертности в популяции диализных больных:

- увеличение дозы диализа (Increasing Dialysis Dose (HEMO/ADEMEX Study));
- фармакотерапевтическое снижение уровня гомоцистеина (Homocystein Lowering Therapy);
- усиленное внутривенное парентеральное питание (Intensified Intravenous Parenteral Nutrition);
- нормализация уровня гемоглобина (Normalization of Hemoglobin Levels);
- липид-снижающая терапия (LLTS);
- ингибиторы АПФ (Angiotensin Converting Inhibitors).

Однако их результаты не дали значимого снижения заболеваемости и смертности в диализной популяции больных. Разработанное профессиональной организацией KDOQI (Kidney foundation Disease Outcomes Quality Initiative) руководство по ведению пациентов с ХБП V стадии содержит целевые показатели дозы диализа (однополовая модель Kt/V), уровней гематокрита, сывороточного альбумина, кальция, фосфора, паратиреоидного гормона и АД перед процедурой ГД. Анализ практики поддержания данных целевых значений (кроме уровня АД) показывает снижение смертности на 89 %. Изолированная оценка практики поддержания целевого уровня АД менее 140/90 мм рт.ст. перед гемодиализом, напротив,

свидетельствует о повышении уровня смертности. Предполагаемую причину таких результатов в значительной степени связывают с экстраполированием данных, полученных в общепопуляционных исследованиях и не подкреплённых данными РКИ с целью определения оптимального АД для диализных пациентов.

Развитие сосудистой патологии в целом является типичным для пациентов ПГД. Факторы риска при этом отличаются типами и временем развития осложнений. Изучение патофизиологических механизмов способствует увеличению возможностей терапии, профилактике первичных и вторичных осложнений и тем самым улучшению прогноза. Использование дополнительных методов исследования позволяет выявлять субклинические формы гемодинамических и цереброваскулярных расстройств, и на основе этих данных проводить дифференцированную ЗТПН.

Цель исследования

Изучение влияния особенностей исходной и постдиализной гемодинамики у диализных пациентов на уровень смертности и риск развития сердечно-сосудистых осложнений, что необходимо для оптимизации терапии, профилактики первичных и вторичных осложнений и улучшения прогноза выживаемости у данной категории больных.

Материал и методы исследования

Были проанализированы данные множества отечественных и зарубежных исследований, касающихся взаимосвязи тех или иных параметров гемодинамики с повышенным уровнем смертности и риском развития осложнений у диализных больных.

Анализ САД перед гемодиализом подтвердил данные более ранних исследований: уровень САД менее 120 мм рт.ст. связан с более высоким риском смертности в сравнении с референтной группой (140–159 мм рт.ст.); высокий уровень САД перед гемодиализом не связан с повышенным риском

смертности [10]. Изначально низкое АД и его снижение в течение нескольких месяцев или лет также связаны с более высокими показателями летальности у больных на диализе [7].

Сравнительное изучение уровней систолического и диастолического АД перед гемодиализом и после него [33] в группе, представленной 5443 пациентами, показало увеличение смертности при постдиализном САД ≥ 180 мм рт.ст. и ДАД > 90 мм рт.ст. Сниженное САД (<110 мм рт.ст.), регистрируемое перед и после ГД, также приводило к увеличению смертности.

Stidley и соавт. [26] провели анализ смертности в зависимости от уровня преддиализного САД, ДАД и ПД у 16000 пациентов. При этом низкое САД (<120 мм рт.ст.) было связано с увеличением одно- и двухгодичной смертности, высокое САД (≥ 150 мм рт.ст.) – с повышением смертности среди пациентов, проживших ≥ 3 лет; низкое ПД – также с повышением общей смертности.

В 2008 году были опубликованы данные исследования по сравнению возрастного изменения АД у пациентов в общей популяции ($n = 9242$, по данным исследования NHANES) с популяцией больных на ЗТПН ($n = 9849$, набор проводился в 1999–2004 гг.) [24]. Характеристика возрастного изменения АД у диализных пациентов отличалась в сравнении с общей популяцией увеличением САД с возрастом. Для больных на ПГД отмечалось повышенное САД в молодом возрасте с последующим его некоторым снижением у пожилых. ДАД у пациентов моложе 50 лет было повышенным и снижалось с возрастом. Среднее артериальное давление и пульс были высокими у молодых пациентов и снижались в старшей возрастной группе. Динамика пульсового давления не отличалась от изменений в общей популяции. Постдиализное АД снижалось на 8–10 мм рт.ст. Кроме того, анализ исследования показал отсутствие увеличения смертности в краткосрочной перспективе в диализной популяции при уровне АД менее 180 мм рт.ст.

Данные по взаимоотношению возрастного фактора, расовой принадлежности, заболеваемости сахарным диабетом и уровнем АД у диализных пациентов, полученные в ходе изучения Myers и соавт. ($n = 16283$), были опубликованы в 2010 году [23]. По результатам исследования уточнено, что низкое САД связано с увеличением смертности, причём связь была более выражена у пожилых пациентов и лиц с сахарным диабетом, высокое САД – с повышенной смертностью среди молодых пациентов независимо от расы и наличия СД. У лиц пожилого возраста высокая степень выживаемости наблюдалась в группе чернокожих пациентов. Наиболее выраженная связь сахарного диабета и высокой смертности у лиц пожилого возраста была зафиксирована на фоне низкого САД.

Низкий сердечный индекс и высокое ОПСС в первые 30 минут процедуры гемодиализа являются предикторами таких осложнений, как гипотензия и мышечные судороги [18].

В мультицентровом исследовании (500 пациентов, 8 диализных центров) проведен анализ уровня САД и отклонения гидратации перед процедурой ГД и уточнена концепция вариаций АД у пациентов с разным уровнем гидратации [31]. Определение уровня гидратации производилось методом биоимпедансной спектроскопии (BCM-Body Composition Monitor, производитель “Fresenius Medical Care”), который позволяет количественно определить отклонения в гидратации от нормального диапазона (ΔHS). Распределение пациентов на группы представлено в таблице 1.

Таблица 1 – Распределение пациентов на группы в зависимости от уровней САД и ΔHS (P. Wabel et al., 2008)

Группа	Количество пациентов	В %
Нормальный уровень САД и ΔHS	95	19
САД < 150 мм рт.ст. и $\Delta HS < 2,5$ л. (удовлетворительное соответствие)	210	42
САД > 150 мм рт.ст., $\Delta HS > 2,5$ л.	74	15
САД > 150 мм рт.ст., $\Delta HS < 1,1$ л.	69	14
САД < 140 мм рт.ст., $\Delta HS > 2,5$ л.	52	10

Примечание: САД – систолическое артериальное давление, Δ HS – отклонение гидратации от нормального диапазона.

Уровень пульсового давления (ПД) является фактором, характеризующим сосудистую жёсткость, и его увеличение связано с повышенной летальностью у пациентов ПГД [9].

При сравнении прогностического значения ПД во время процедуры гемодиализа и оценке АД, по результатам суточного мониторинга, у 57 пациентов было показано, что высокое САД и низкое ДАД в ночные часы являются более сильными прогностически неблагоприятными показателями сердечно-сосудистой смертности, чем уровень ПД [8].

М. Tozawa [28] поставил задачу определить значимость преддиализного уровня ПД для прогнозирования общей смертности и сердечно-сосудистых событий у 1243 диализных пациентов (720 мужчин, 523 женщин) как самостоятельного показателя, так и совместно с уровнем САД и ДАД. Исходные демографические, лабораторные и клинические данные были получены до начала диализа. За десятилетний период наблюдения 475 пациентов (38,2 %) умерли. Многомерный анализ проводился с учетом возраста, пола и других факторов риска и использовался для оценки связи между компонентами артериального давления и риском смерти или сердечно-сосудистых осложнений. Конечный результат фиксировался в трёх вариантах: ОИМ (3,2 на 1000 пациенто-лет), инсульт (14,4 на 1000 пациенто-лет), инсульт + ОИМ (17,6 на 1000 пациенто-лет). Общая смертность составила 60,3 случаев на 1000 пациенто-лет. Связь с риском общей смертности была положительной для ПД и САД, но не имела существенного значения для ДАД при рассмотрении в одномерной модели. При анализе у больных СД пульсовое давление не являлось достоверным предиктором общей смертности; хотя являлось таковым у пациентов без сахарного диабета.

ПД положительно связано с риском инсульта и ОИМ. Однако прогностическая ценность ПД для каждого из вариантов сердечно-сосудистых осложнений не превосходила САД и ДАД. Для прогнозирования

сердечно-сосудистых осложнений САД более сильный фактор, чем ПД или ДАД. ПД превосходит САД и ДАД в прогнозировании общей смертности.

При проведении сходного проспективного исследования [16] изучалась взаимосвязь значений САД, ДАД, АДср, ПД и риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с терминальной стадией почечной болезни (553 пациента на хроническом гемодиализе, пятилетнее наблюдение). Исследование проводилось с пошаговым изменением уровня АД в 10 мм рт.ст. Наиболее сильная связь сердечно-сосудистых событий наблюдалась с увеличением ПД и САД. При увеличении ПД на 10 мм рт.ст. частота сердечно-сосудистых событий увеличивалась на 22 %, при аналогичном увеличении САД отмечен рост смертности на 10 %. Пожилой возраст, заболеваемость сахарным диабетом, ГЛЖ (подтверждённая на ЭКГ) и наличие аритмии были связаны с высоким уровнем сердечно-сосудистых осложнений и смертности.

D.K. Inrig и соавт. [13] поставили задачу – определить, имеет ли прогностическое значение снижение пульсового давления во время гемодиализа, и каково его влияние на выживаемость. В исследование было включено 438 пациентов на ПГД. Изменения ПД (Δ ПД) во время диализа соотносились с первичной конечной точкой (первичная конечная точка (primary end-point) – заранее отобранный в протоколе исследования вариант исхода (или комбинация вариантов), для которого планируется возможность наиболее мощного статистического анализа). Она не была связана с доступом к госпитализации и смертью, с поправками на демографические данные, сопутствующие заболевания, применение фармакологических средств и лабораторные показатели. Анализ проводился на основе измерений САД, ДАД, ПД, Δ ПД перед гемодиализом и сразу после него. В зависимости от уровня Δ ПД исследуемые были распределены на четыре группы:

1. Δ ПД < -13,4 мм рт.ст ($n = 111$);
2. Δ ПД > -13,4 и < -5,4 мм рт.ст ($n = 108$);
3. Δ ПД \geq -5,4 и < 2,6 мм рт.ст ($n = 108$);

4. $\Delta\text{ПД} \geq 2,6$ мм рт.ст ($n = 111$).

Наиболее высокий уровень преддиализного ПД и наиболее низкий уровень постдиализного ПД были связаны с уменьшением вероятности достижения первичной конечной точки. Снижение $\Delta\text{ПД}$ на каждые 10 мм рт.ст. во время гемодиализа приводит к 20 % уменьшению риска достижения первичной конечной точки.

В ходе исследования 1743 пациентов с оценкой динамики САД в ходе диализа [14] у 10 % из них выявлено увеличение САД > 10 мм рт.ст. Повышение САД в течение процедуры диализа связано со снижением двухлетней выживаемости у пациентов с исходным САД < 120 мм рт.ст.

По результатам наблюдения, у 834 пациентов (414 мужчин и 420 женщин) в течение 5 лет взаимосвязи уровня преддиализного АДср и его изменений в конце процедуры диализа ($\Delta\text{АДср}$) выявлено: смертность составила 24,6 % ($n = 205$). Пациенты с преддиализным уровнем АДср < 90 мм рт.ст. и его повышением более чем на 15 мм рт.ст. имеют повышенный риск смерти [32].

Рассмотрение влияния антигипертензивных препаратов на выживаемость были проанализированы в рамках японского регистра диализных больных [15]. Анализ проведен в группе, состоящей из 163668 пациентов (средний возраст – 63,6 года; 50,6 % мужчин; 31,5 % – с сахарным диабетом, частота диализных сессий – 3 раза в неделю). Средний додиализный уровень САД составил 153,4 мм рт.ст., ДАД – 78,7 мм рт.ст. Две трети пациентов принимали гипотензивные препараты в междиализный период: 1 препарат – 26,8 %, 2 препарата – 24,4 %, 3 и более препаратов – 14,5 % от общего числа пациентов. Одногодичная смертность в целом составила 6,6 %; у пациентов, не принимавших гипотензивные препараты – 8,5 %; у тех, кто их принимал – 5,6 %.

Н. Heerspink [12] при проведении мета-анализа 8 рандомизированных исследований оценил изменения АД с включением данных по 1679 пациентам, у которых было зарегистрировано 495 сердечно-сосудистых

осложнений. Среднее САД и ДАД было ниже на 4,5 мм рт.ст. и 2,3 мм рт.ст., соответственно, в группе активного лечения, в сравнении с контрольной группой. Снижение АД приводило к уменьшению риска ССО в группе активного назначения гипотензивных препаратов (ОР = 0,71, 95 % ДИ = 0,55–0,92, $p = 0,009$), смертности от всех причин (ОР = 0,80, 95 % ДИ 0,66–0,96, $p = 0,014$) и сердечно-сосудистой смертности (ОР = 0,71, 95 % ДИ 0,50–0,99, $p = 0,044$) в сравнении с контролем. Таким образом, при общей смертности – 10 % в диализной популяции оптимальная гипотензивная терапия теоретически позволит предотвратить две из десяти смертей, ожидаемых на каждые 100 пациентов в год.

Двухцентровое перекрёстное сравнительное исследование по стратегии сдерживания АГ [17] показало преимущество подхода ограничения употребления натрия и настойчивой ультрафильтрации для достижения «сухого веса». Разделение стратегии центров было следующим: центр А ($n = 190$) – ограничение употребления соли для лучшего контроля АД, достижение «сухого веса» с помощью настойчивой ультрафильтрации, гипотензивные препараты не используются; центр В ($n = 204$) – в основе гипотензивная терапия. Пациенты центров не отличались по демографическим, половым, возрастным, нозологическим показателям и адекватности процедуры гемодиализа. Гипотензивные препараты принимали 7 % пациентов центра А и 42 % пациентов центра В ($P < 0,01$); междиализная прибавка веса была значительно ниже в центре А ($2,29 \pm 0,83$ кг/проц.), чем в центре В ($3,31 \pm 1,12$ кг/проц.). Средние значения САД и ДАД были одинаковыми в двух центрах. Частота ГЛЖ была ниже в центре А (74 %), чем в В (88 %), $p < 0,001$. Дисфункция миокарда превалировала в центре В. Гипотензия на диализе чаще встречалась в центре В (11/27).

В зависимости от эффекта проводимой терапии на величину АД гипертонию принято делить на: контролируемую, когда АД снижается при ограничении употребления соли, выведении натрия и избытка жидкости посредством ультрафильтрации во время процедуры гемодиализа; и

неконтролируемую, по существу, гипертонию злокачественного течения, когда эти меры даже в сочетании с интенсивной гипотензивной терапией не приносят желаемого результата. У относительно небольшой группы больных, несмотря на ультрафильтрацию и уменьшение массы тела, после диализа АД не снижается, дегидратация сопровождается слабостью, апатией, анорексией, усиленной жаждой. Этим больным свойственны транзиторные неврологические расстройства и тяжёлые изменения глазного дна, формируется синдром дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭП) [4, 5].

Изменение АД у большинства диализных пациентов характеризуется пилообразной кривой, с наивысшим подъёмом АД перед процедурой и его динамическим снижением в ходе гемодиализа, стабильным незначительным снижением в первые сутки после гемодиализа, с последующим его приростом до следующей процедуры [3].

Однако такая динамика АД характерна не для всех больных: у меньшей, но значительной части пациентов в ходе гемодиализа отмечается гипотензия, нуждающаяся в коррекции, высокая частота постдиализной ортостатической гипотензии, а у 14 % пациентов наблюдается парадоксальное повышение АД к концу диализа и после него [11]. Частота встречаемости артериальной гипотензии на ПГД достигает 20–30 % [6].

Механизмы, которые могут быть вовлечены в патогенез диализной гипертензии, включают:

- внеклеточную перегрузку объёмом;
- увеличение сердечного выброса;
- изменение уровня электролитов (особенно натрия);
- активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы;
- гиперактивность симпатической нервной системы;
- эндотелиальную дисфункцию.

Встречаемость гипертензии на процедуре ГД регистрируется среди 5–15 % пациентов, и она связана с неблагоприятными исходами. Наиболее важными методами лечения являются не только контроль уровня натрия и

ультрафильтрация, но также снижение симпатической гиперактивности и уровня эндотелина-1 [21]. По мнению других исследователей [30], диализная гипертензия встречается чаще, эпизоды возникают у большинства пациентов на гемодиализе, причём у четверти больных это происходит в более чем в 31 % диализных сессий. У этих пациентов наиболее выражена клеточная эндотелиальная дисфункция и междиализное (амбулаторное) АД имеет более высокие значения. В исследовании было рассмотрено влияние карведилола на течение АГ, эндотелиальную дисфункцию и выживаемость. Приём карведилола снижает частоту диализной гипертонии и улучшает течение эндотелиальной дисфункции, снижает относительный риск кардиоваскулярной смертности. У пациентов диализная гипертензия коррелировала с высоким АД в междиализном периоде как в дневные, так и в ночные часы [29].

Частота встречаемости артериальной гипотензии на ПГД достигает 20–30 % [6].

Возникающие в ходе сеанса гемодиализа эпизоды артериальной гипотензии вызывают ишемическое повреждение миокарда, цереброваскулярную ишемию и вносят значимый вклад в формирование сердечной недостаточности и неврологического дефицита [22]. Особая осторожность при достижении целевых значений АД должна соблюдаться у больных с вегетативной дисфункцией, ортостатической гипотензией, цереброваскулярными заболеваниями, атеросклерозом периферических сосудов. При повышенном сердечно-сосудистом риске уровень САД должен составлять 130–150 мм рт.ст. [4, 5, 25].

В доступной литературе найдены единичные результаты анализа типов гемодинамики, а следовательно, и единичные мнения об их прогностической значимости. В одном исследовании [18] выявлено, что пациенты с рефрактерной артериальной гипертензией и артериальной гипотонией отличались от остальных гипокинезией кровообращения. Это неблагоприятный признак, так как он регистрировался на фоне

вазодилатации, подтверждался более ранними исследованиями.

Результаты исследования и их обсуждение

В проведенных многочисленных исследованиях особенностей гемодинамики у пациентов на ПГД была уточнена разноуровневая взаимосвязь изменений АД (в начале и конце гемодиализа) с неблагоприятными результатами. Отсутствие понимания общих подходов к оценке корректирующих мероприятий у пациентов с разным уровнем АД определяет необходимость продолжать изучение данной проблемы. При анализе гемодинамики подтверждено наличие ранее указанных предикторов неблагоприятных исходов, даже у пациентов с нормотензией и легко корректируемой гипертензией, за счёт значительного увеличения уровня ПД, сниженного уровня ДАД и АД_{ср}.

В доступной литературе найдены единичные результаты анализа типов гемодинамики, а следовательно, и мнения относительно их прогностической значимости. Выявлено, что пациенты с рефрактерной артериальной гипертензией и артериальной гипотонией отличались от остальных гипокинезией кровообращения – это неблагоприятный признак, так как он регистрировался на фоне вазодилатации.

Гемодинамика в начале процедуры ПГД

Пациенты с нормотензией до процедуры характеризовались нормокинетическим нормодинамическим гипотоническим типом кровообращения на фоне нормокардии и нормонатриемии. При оптимальном уровне САД имели место сниженные величины диастолического и среднего артериального давления, что соответствовало гипотоническому типу кровообращения. Вклад в увеличение пульсового артериального давления вносило сниженное диастолическое давление, что, по многочисленным литературным данным, характерно для пациентов хронического гемодиализа и является прогностически неблагоприятным признаком при его дальнейшем увеличении вследствие снижения диастолического давления [1, 18].

Лица с легко корригируемой артериальной гипертензией до процедуры гемодиализа также имели нормокинетический нормодинамический гипотонический тип кровообращения на фоне нормокардии и нормонатриемии. Однако он обеспечивал достоверно более высокое АД_{ср}, причем имелась тенденция к артериальной гипертензии при сопоставимом ДАД, что в совокупности обуславливало более высокое ПД и АД_{ср}. По общепринятому мнению, рост пульсового давления является неблагоприятным прогностическим признаком [1, 18].

Лица с рефрактерной артериальной гипертензией отличались гипокинетическим (с наклоном к нормокинетическому) нормодинамическим гипотоническим типом кровообращения, нормокардией, гипонатриемией. Данный тип кровообращения обеспечивал более высокие уровни САД, ДАД и АД_{ср}., как в сравнении с пациентами с нормотензией, так и с легко корригируемой артериальной гипертензией при сопоставимых значениях ПД. Однако высокий уровень ОПСС, при относительно низком сердечном индексе, является фактором возможного осложнённого течения гемодиализа [1, 18].

Пациенты с рефрактерной артериальной гипертензией и инсулин-зависимым сахарным диабетом характеризовались нормокинетическим нормодинамическим гипотоническим типом кровообращения, нормокардией и нормонатриемией, как и у лиц с нормотензией и легко корригируемой гипертензией. Такой тип кровообращения обеспечивал систолическую артериальную гипертензию при достоверно более высоких, по сравнению с другими группами, величинах ДАД и АД_{ср}. ПД было достоверно ниже, чем в группе с легко и трудно корригируемой артериальной гипертензией. Наиболее высокое значение ОПСС перед процедурой предполагает возможность осложнений на процедуре гемодиализа [1, 18].

Больные с рефрактерной гипертензией и энцефалопатией характеризовались нормокинетическим нормодинамическим гипотоническим типом кровообращения, нормокардией и гипонатриемией, а также

выявленной преддиализной вазодилатацией. В этой группе наблюдался наиболее низкий уровень ДАД, в сравнении с остальными пациентами с рефрактерной гипертензией, что связано, по мнению некоторых авторов, с неблагоприятными событиями в междиализном периоде [1, 8].

Лица с артериальной гипотензией отличались гипокинетическим (с тенденцией к нормокинетическому) гиподинамическим гипотоническим типом кровообращения, нормокардией с тенденцией к брадикардии и гипонатриемии. Они, по мнению многих исследователей, находятся в зоне повышенного риска неблагоприятного исхода в краткосрочной перспективе [1, 7, 23, 26].

Выявлена межгрупповая динамика ОПСС: уменьшение вазодилатации соотносится с прогрессией роста АД и формированием его рефрактерности к корригирующей терапии. Следовательно, уменьшение вазодилатации соотносится с появлением артериальной гипертензии, затем – с её рефрактерностью к лечению и далее – с возникновением дисциркуляторной энцефалопатии. Это обобщение соотносится с мнением некоторых авторов [4, 5].

Выявленные межгрупповые различия профилей гемодинамики отражают прогноз как сердечно-сосудистой, так и общей выживаемости, и соотносятся с мнениями авторов более ранних исследований [3, 7, 15, 24, 30].

Гемодинамика в конце процедуры ПГД

У пациентов с исходной артериальной нормотензией после гемодиализа достоверно повышалось ДАД, что обуславливало изменение ПД и АД_{ср} до оптимальных значений для таких больных. Процедура гемодиализа уменьшала динамику кровообращения без изменения ее типа, не влияла на кинетику кровообращения. Тип кровообращения к концу процедуры не изменялся – он был нормокинетическим и нормодинамическим. Изменения параметров гемодинамики согласуются с данными ранее проведенных наблюдений пациентов ПГД, и относятся к

категории благоприятных [1, 9, 15, 28, 33]. Следовательно, у лиц с артериальной нормотензией сеанс гемодиализа улучшает прогностические показатели гемодинамики.

У больных с легко корригируемой артериальной гипертензией в результате гемодиализа увеличивалось ДАД, а САД не изменялось, что обусловило снижение пульсового и увеличение среднего АД и уменьшение выраженности вазодилатации. Тип кровообращения остался нормокинетическим нормодинамическим гипотоническим, однако снизились кинетика и динамика кровообращения. Таким образом, изменения гемодинамического профиля после диализа в этой группе практически аналогичны таковым у пациентов с артериальной нормотензией, за исключением уменьшения кинетики кровообращения в первом случае. Отсутствуют критерии неблагоприятных исходов как в краткосрочной, так и в длительной перспективе согласно ранее проведенным исследованиям [1, 9, 15, 28, 33]. Следовательно, гемодиализ улучшил прогностические показатели гемодинамики и у лиц с легко корригируемой артериальной гипертензией.

У больных с рефрактерной артериальной гипертензией, в отличие от двух предыдущих групп, в результате гемодиализа отмечена тенденция к снижению ДАД, что при отсутствии достоверных изменений САД обусловило увеличение ПД. Рост ПД связывают с неблагоприятным прогнозом в ранее проведенных исследованиях [1, 9, 26, 28]. Следовательно, у лиц с рефрактерной артериальной гипертензией гемодиализ ухудшил прогноз.

Изменения гемодинамических показателей у диализных больных с рефрактерной артериальной гипертензией и инсулинзависимым сахарным диабетом характеризовались увеличением ПД, тенденцией к снижению ДАД при отсутствии изменений САД и АД_{ср}. Отсутствовали также качественные и количественные изменения типа кровообращения.

Таким образом, гемодиализ одинаково изменял гемодинамику у лиц с рефрактерной артериальной гипертензией независимо от наличия или

отсутствия сахарного диабета, ухудшая прогностические показатели по результатам ранее проведенных когортных исследований [1, 9, 26, 28].

У больных с артериальной гипертензией и дисциркуляторной энцефалопатией гемодиализ приводил к снижению ДАД, повышению ПД, снижению АД_{ср}, выраженной вазодилатации. Кинетика и динамика кровообращения в количественном отношении не изменялись. Изменения параметров гемодинамики соотносились с неблагоприятными исходами, выявленными ранними исследованиями [1, 4, 5, 9, 21, 26, 27, 28]. Следовательно, у пациентов с артериальной гипертензией и дисциркуляторной энцефалопатией гемодиализ ещё в большей мере ухудшал гемодинамические прогностические показатели, чем в 3-й и 4-й группах, так как снижалось и среднее АД, отдаваясь по величине от оптимума.

У больных с артериальной гипотонией, в отличие от остальных испытуемых, отмечено увеличение САД, что на фоне стабильного ДАД обусловило рост ПД и тенденцию к увеличению АД_{ср}. Брадикардия сменялась на нормокардию. Гипокинетический тип кровообращения – на нормокинетический, усиливалась динамика кровообращения, резко углублялась гипотония кровообращения. Неблагоприятные прогностические критерии согласовались с ранее проведенными исследованиями [9, 20, 21, 26, 27].

Суммарная информация о выявленных гемодинамических сдвигах до и после процедуры гемодиализа представлена в таблицах 2 и 3.

Выводы

Общепопуляционные исследования не в полной мере отражают специфику больных с уремией, и недопустимо механически переносить рекомендации по АГ из популяционных исследований; необходимо продолжить поиск оптимальных рекомендаций на основе РКИ.

Таблица 2 – Изменения гемодинамики в начале процедуры гемодиализа

Исходное состояние пациентов	САД	ДАД	ПД	АД _{ср}	ОПСС	ЧСС	Характеристика кровообращения		
							Кинетика	Динамика	Тоничность
Нормотензия	N	↓	↑	↓	N	N	N	N	N/↓
Легко корригируемая гипертензия	↑	N/↓	↑	↑	N	N	N	N	N/↓
Рефрактерная АГ	↑	↑	N/↑	↑	↑	N	↓	N	↓
Рефрактерная АГ + СД 1-го типа	↑	↑	↓	↑	↑	N	N	N	↓
Рефрактерная АГ + энцефалопатия	↑	↓	↑	↑	↓	N	N	N	↓
Гипотензия	↓	↓	N/↓	N/↓	↓	N/↓	N/↓	↓	↓

Таблица 3 – Изменения гемодинамики в конце процедуры гемодиализа

Исходное состояние пациентов	САД	ДАД	ПД	АД _{ср}	ОПСС	ЧСС	Тип кровообращения		
							Кинетика	Динамика	Тоничность
Нормотензия	N/↑	↑	N	N	N	N	N	N	N/↓
Легко корригируемая гипертензия	N	↑	↓	↑	↓	N	N/↓	N/↓	N/↓
Рефрактерная АГ	↑	↓	↑	↑	↓	N	↓	N	↓
Рефрактерная АГ + СД 1-го типа	↑	↓	↑	↑	↓	N	N	N	↓
Рефрактерная АГ + энцефалопатия	N/↑	↓	↑	↓	↓	N/↓	N	N	↓
Гипотензия	↑	N	↑	↑	N/↓	N	N	↑	↓↓

У диализных пациентов с разным уровнем АД и возможностями его контроля имеются значительные вариации гемодинамического профиля и уровня АД перед процедурой диализа. Сеанс гемодиализа приводит к разнонаправленным изменениям гемодинамики. Суммируя данные, необходимо выделить следующие критерии увеличения смертности и риска развития сердечно-сосудистых осложнений у диализных больных:

- исходное САД < 120 и > 150 мм рт.ст. (в особенности при наличии сахарного диабета);

- исходное АД_{ср} < 90 мм рт.ст.;
- исходное высокое ПД;
- постдиализное САД < 110 и > 180 мм рт.ст.;
- постдиализное ДАД > 90 мм рт.ст.;
- отсутствие гипотензивной терапии (при наличии показаний) и неограниченное употребление натрия с пищей.

Для пациентов с исходной нормотензией и легко корригируемой гипертензией прогностические показатели изменения гемодинамики на диализе имеют благоприятный характер. В противовес этому в группах с рефрактерной гипертензией, а также с гипотензией гемодиализ ухудшает гемодинамический прогноз. С учётом многообразия изменчивости АД у пациентов на хроническом гемодиализе, продолжения обсуждения целевых значений АД, неудовлетворенности результатами сердечно-сосудистой заболеваемости, наличия различных подходов к диагностике, терапевтической коррекции, прогностической значимости тех или иных параметров гемодинамики, необходимо продолжать исследование особенностей гемодинамики у пациентов на хроническом гемодиализе.

Список литературы

1. *Бабич В.П., Черноусов С.В., Заболотских И.Б., Трембач Н.В.* Особенности гемодинамики у пациентов программного гемодиализа // Кубанский научный медицинский вестник. 2010. № 9 (123) С. 18–23.
2. *Бикбов Б.Т., Томилина Н.А.* Состояние заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в РФ в 1998–2009 гг. // Нефрология и диализ. 2011. Т. 3, № 3. С. 150–248.
3. *Добронравов В.А., Боровская Е.А., Владимирова Ю.Ф., Смирнов А.В.* Динамика артериального давления и его суточного профиля у пациентов на стандартном программном гемодиализе: данные двухсуточного мониторинга // Нефрология 2009; 13(2). С. 42–49.
4. *Ермоленко В.М., Филатова Н.Н.* О целевых значениях артериального давления у больных ХБП (Обзор литературы) // Нефрология и диализ. 2010. Т. 12, № 4. С. 238–241
5. *Ермоленко В.М.* Руководство по нефрологии / Под ред. И.Е. Тареевой. М.: Медицина, 2000. С. 596–650.
6. *Строков А.Г., Терехов В.А., Гаврилин В.А., Поз Я.Л.* Интрадиализная артериальная гипотензия и её профилактика при помощи мониторинга относительного объёма крови (обзор литературы) // Нефрология и диализ. 2010. Т. 12, № 4. С. 250–254.
7. *Agarwal R. and Sinha A.D.* Cardiovascular Protection with Antihypertensive Drugs in Dialysis Patients: A Systematic Review and Meta-analysis // Hypertension. 2009. May; 53(5): 860–866.
8. *Amar J., Vernier I. & Rossignol E. et al.* Nocturnal blood pressure and 24-hour pulse pressure are potent indicators of mortality in hemodialysis patients // Kidney Int. 2000; 57: 2485–2491.
9. *Chae C.U., Pfeffer M.A. & Glynn R.J. et al.* Increased pulse pressure and risk of heart failure in the elderly // JAMA. 1999; 281: 634–639.
10. *Chang T.I., Friedman G.D., Cheung A.K., Chertow G.M.* Systolic blood pressure and mortality in prevalent haemodialysis patients in the HEMO study // J Hum Hypertens. 2011 Feb.; 25(2):98–105.
11. *Cheigh J.S. et al.* Mechanism of refractory hypertension in hemodialysis patients. Cardiovascular disease in chronic renal disease // Nephrol. Dial Transplant. 1999; 14: 828–833.
12. *Heerspink H., Ninomiya T., Zoungas S., Zeeuw D.* Effect of lowering blood pressure on cardiovascular events and mortality in patients on dialysis: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials // Lancet. 2009 March. 21; 373(9668): 1009–1015.
13. *Inrig J.K., Patel U.D., Toto R.D., Reddan D.N.* Decreased pulse pressure during hemodialysis is associated with improved 6-month outcomes // Kidney Int. 2009. November; 76(10): 1098–1107.
14. *Inrig J.K., Patel U.D., Toto R.D., Szech L.A.* Association of blood pressure increases during hemodialysis with 2-year mortality in incident hemodialysis patients: a secondary analysis of the Dialysis Morbidity and Mortality Wave 2 Study // Am J Kidney Dis. 2009. Nov.; 54(5): 881–890.
15. *Iseki K., Shoji T., Nakai S., Watanabe Y., Akiba T., Tsubakihara Y.* Higher survival rates of chronic hemodialysis patients on anti-hypertensive drugs // Nephron Clin. Pract. 2009; 113(3): P. 183–190.
16. *Ishimitsu T., Nakano N., Sudo Y., Akashiba A., Takahashi T. et al.* Predictive significance of blood pressure values for the incidence of cardiovascular events in chronic hemodialysis patients // Hypertens. Res. 2008 Sep.; 31(9): 1703–1709.

17. *Kayikcioglu M., Tumuklu M., Ozkahya M., Ozdogan O.* The benefit of salt restriction in the treatment of end-stage renal disease by haemodialysis // *Nephrol. Dial Transplant.* 2009 Mar; 24 (3): 956–62.
18. *Kolb J., Kitzler T.M., Tauber T., Kotanko P., Morris N., Skrabal F.* Proto-dialytic cardiac function relates to intra-dialytic morbid events // *Nephrol. Dial. Transplant.* (2011) 26(5): 1645–1651.
19. Levin Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic kidney disease prior to dialysis // *A. Semin Dial.* 2003 Mar-Apr.; 16(2): 101–105.
20. *Locatelli F., Pisoni R.L., Combe C. et al.* Anemia in haemodialysis patients in five European countries: Association with morbidity and mortality in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) // *Nephrol. Dial Transplant.* 2004; V. 19: P. 121–132.
21. *Locatelli F., Cavalli A. & Tucci B.* The growing problem of intradialytic hypertension // *Nature Reviews Nephrology.* 2010. 6(January). P. 41–48.
22. *McIntyre C.W.* Effect of hemodialysis on cardiac function // *Kidney Int.* 2009. Vol. 76, P. 371–375.
23. *Myers O.B., Adams C., Rohrscheib M.R., Servilla K.S., Miskulin D., Bedrick E.J., Zager P.G.* Age, race, diabetes, blood pressure, and mortality among hemodialysis patients // *J Am Soc. Nephrol.* 21: 1970–1978, 2010.
24. *Rohrscheib M.R., Myers O.B., Servilla K.S., Zager P.G.* Age-related Blood Pressure Patterns and Blood Pressure Variability among Hemodialysis Patients // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2008. September; 3(5): 1407–1414.
25. *Sleight P., Redon J., Verdecchia P.* Prognostic value et blood pressure in patients with high vascular risk in the Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial study // *J. Hepertens.* 2009. Vol. 27. P. 1360–1369.
26. *Stidley C.A., Hunt W.C., Tentori F., Schmidt D., Rohrscheib M., Zager P.G.* Changing relationship of blood pressure with mortality over time among hemodialysis patients // *J Am Soc. Nephrol.* 2006, 17: 513–520.
27. *Tisler A., Akocsi K., Harshegyi I. et al.* Comparison of dialysis and clinical characteristics of patients with frequent and occasional hemodialysis-associated hypotension // *Kidney Blood Press. Res.* 2002; 25: P. 97–102.
28. *Tozawa M., Iseki K., Iseki C. and Takishita S.* Pulse pressure and risk of total mortality and cardiovascular events in patients on chronic hemodialysis // *Kidney International.* (2002) 61, 717–726.
29. *Van Buren P.N., Kim C., Toto R., Inrig J.K.* Intradialytic hypertension and the association with interdialytic ambulatory blood pressure // *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011. Jul.; 6(7): 1684–1691.
30. *Van Buren P.N., Toto R., Inrig J.K.* Interdialytic ambulatory blood pressure in patients with intradialytic hypertension // *Curr Opin. Nephrol. Hypertens.* 2012. Jan.; 21(1):15–23.
31. *Wabel P., Moissl U., Chamney P., Jirka T., Wizemann V.* Towards improved cardiovascular management: the necessity of combining blood pressure and fluid overload // *Nephrol. Dial Transplant.* 2008; 9:2965–2971.
32. *Wang S.M., Cheng S.Y., Chou C.Y., Liu J.H.* Association between mean arterial pressure and mortality in chronic hemodialysis patients // *Kidney Blood Press Res.* 2009; 32(2): 99–105.
33. *Zager P.G., Nikolic J., Brown R.H., Campbell M.A. et al.* "U" curve association of blood pressure and mortality in hemodialysis patients // *Kidney Int.* 1998. Aug.; 54(2): 561–569.
34. *Ртищев О.В., Калев О.Ф., Ахматов В.Ю.* Структура причин летальных исходов у больных, находившихся на программном гемодиализе // *Клиническая нефрология* 2011; 1: С. 43–46.
35. *Гендлин Г.Е., Шило В.Ю., Томилина Н.А., Сторожаков Г.И.* Гипертрофия миокарда левого желудочка и её прогностическое значение при ХБП // *Клиническая нефрология.* 2009. № 1, С. 22–28.

36. *Toyoda K., Fujii K., Fujimi S., Kumai Y. et al.* Stroke in patients on maintenance hemodialysis: a 22-year single-center study // *Am J Kidney Dis.* 2005. Jun.; 45(6):1058–1066.
37. *Tamura K.M., Yaffe K.* Dementia and cognitive impairment in ESRD: diagnostic and therapeutic strategies // *Kidney Int.* 2011. January; 79(1): 14–22.