

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН  
ТАШКЕНТСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ**

**«УТВЕРЖДАЮ»**

**Председатель научно-технического совета  
министерство здравоохранения**

**\_\_\_\_\_ Ш.К. Атаджанов**

**«\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2025 г.**

**ЮЛДАШОВА ЮЛДУЗХОН ХАБИБУЛЛО КИЗИ**

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ И РАЗРАБОТКА ПРОГРАММЫ ПРЕВЕНЦИИ  
ИНТРАДИАЛИЗНОЙ ГИПОТЕНЗИИ**

**(Монография)**

**Ташкент - 2025 год**

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН  
ТАШКЕНТСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ**

**«УТВЕРЖДАЮ»**

**Председатель специализированного  
экспертного совета**

**Ташкентского государственного  
медицинского университета**

\_\_\_\_\_ **Х.С.Ахмедов**

«\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ **2025 г.**

**ЮЛДАШОВА ЮЛДУЗХОН ХАБИБУЛЛО КИЗИ**

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ И РАЗРАБОТКА ПРОГРАММЫ ПРЕВЕНЦИИ  
ИНТРАДИАЛИЗНОЙ ГИПОТЕНЗИИ  
(Монография)**

**Ташкент - 2025 год**

Прогнозирование и разработка программы превенции интрадиализной гипотензии/ Юлдашова Ю.Х.. – Ташкент 2025. 96 с.

Монография состоит из введения, 5 глав основной части и заключения. Интрадиализная гипотензия у пациентов, получающих заместительную почечную терапию, является одним из наиболее частых и серьезных осложнений гемодиализа, которое существенно снижает качество жизни больных и может приводить к развитию тяжелых сердечно-сосудистых событий. Патогенетические механизмы интрадиализной гипотензии включают нарушения волемического статуса, дисфункцию вегетативной нервной системы, снижение сосудистого тонуса и изменения сердечной сократимости. Учитывая высокую распространенность данного осложнения среди диализных пациентов, необходима разработка эффективных методов прогнозирования и превентивных стратегий, что делает данную монографию актуальной и востребованной. Монография представляет собой всесторонний анализ современных подходов к прогнозированию интрадиализной гипотензии и разработке программы её превенции. В ней рассматриваются как традиционные клинические предикторы, так и инновационные методы мониторинга и профилактики данного осложнения. Таким образом, данная работа представляет собой значимый вклад в изучение патогенетических механизмов и разработку превентивных мер интрадиализной гипотензии и может быть полезна как для практикующих нефрологов и врачей отделений гемодиализа, так и для исследователей в области заместительной почечной терапии.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

	<b>Введение</b>	5
<b>Глава 1.</b>	<b>Этиология и патогенез интрадиализной гипотензии</b>	7
<b>Глава 2.</b>	<b>Клинико-лабораторная диагностика ХБП5Д и симптомная интрадиализная гипотензия</b>	19
	<ul style="list-style-type: none"><li>• Особенности инструментальных методов исследований</li><li>• Лабораторные методы исследования</li></ul>	
<b>Глава 3.</b>	<b>Клинические особенности больных ХБП5Д и симптомная интрадиализная гипотензия</b>	50
<b>Глава 4.</b>	<b>Эффективность острых мер профилактики СИГ у больных ХБП5д</b>	62
<b>Глава 5.</b>	<b>Алгоритм профилактики СИГ у больных ХБП5д</b>	111
	<b>Заключение</b>	124
	<b>Литература</b>	126

## СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

PASP – систолическое давление в легочной артерии  
AB фистула – артериовенозная фистула  
АД – артериальное давление  
АК – аортальный клапан  
АР – абсолютный риск  
ГД – гемодиализ  
ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка  
ДАД – диастолическое артериальное давление  
Е/А – отношение скоростей раннего и предсердного наполнения  
иКДО – конечный диастолический объем, индексированный к площади поверхности тела  
ИЛ – интерлейкин  
иЛП – объем левого предсердия, индексированный к площади поверхности тела  
иММЛЖ – масса миокарда левого желудочка, индексированная к площади поверхности тела  
ИНРС – индекс нарушения регионарной сократимости  
КГ – контрольная группа  
ЛЖ – левый желудочек  
МК – митральный клапан  
НПВ – нижняя полая вена  
ОР – относительный риск  
ОТС – относительная толщина стенок  
ОЦК – объем циркулирующей крови  
ПЖ – правый желудочек  
САД – систолическое артериальное давление  
СИГ – симптомная интрадиализная гипотензия  
СРБ – С-реактивный белок  
ССС – сердечно-сосудистая система  
ТК – трикуспидальный клапан  
ФВ - фракция выброса  
ХБП – хроническая болезнь почек  
ХБП5д – хроническая болезнь почек стадии 5, лечение программным гемодиализом  
ХСН – хроническая сердечная недостаточность  
ЭКГ – электрокардиография  
ЭхоКГ – Эхокардиография

## Введение

Во всем мире драматически нарастает количество больных, нуждающихся в почечно-заместительной терапии. Аппаратный гемодиализ (ГД) как вариант почечно-заместительной терапии корректирует задержку жидкости и накопление мелких молекул и является наиболее эффективным, предсказуемым и управляемым методом диализа. В то же время проведение гемодиализа сопряжено с развитием гемодинамических нарушений, которые являются предикторами неблагоприятного прогноза.<sup>1</sup> Интрадиализная гипотензия является наиболее распространенным нежелательным явлением, которое происходит во время процедуры гемодиализа. Несмотря на достижения в области медицинской техники и технологий, она остается сложной проблемой лечения. Во многих исследованиях исследуются и обсуждаются патофизиология интрадиализной гипотензии и меры по снижению ее частоты. Гипотония во время гемодиализа может снизить эффективность процедуры диализа, а также способствовать увеличению заболеваемости и смертности, связанной с гемодиализом. ИДГ считается актуальной клинической проблемой не только потому, что сопровождает до 20–30% (по другим данным до 55%) от всех процедур ГД, но еще и потому, что примерно 17,8% симптоматических ИДГ требуют медицинского вмешательства. В мире ведутся научно-исследовательские работы, посвященные патогенезу интрадиализных сосудистых нарушений и разработке методов коррекции.

В исследованиях последних лет показано, что хроническая болезнь почек (ХБП) в терминальной стадии сопровождается активацией системного воспаления и липопероксидации, а также нарушением эндотелиальной функции и ремоделированием сосудистой стенки. Одним из вариантов воздействия на гемодинамику у данной категории больных является динамическая физическая нагрузка, способствующая нормализации функционального состояния эндотелия. Динамическая физическая нагрузка способствует эффективному переходу экстрацеллюлярной жидкости в просвет сосудов и минимизации интрадиализной гипотензии. Влияние физической нагрузки на функциональное состояние сосудистой стенки у больных ХБП требует подробного исследования, включающего оценку различных механизмов. Следовательно, изучение функционального состояния сосудистой стенки у больных с хронической болезнью почек в терминальной стадии, получающих гемодиализ (ХБП5д), выделение критериев патологических сдвигов и разработка корректирующих мероприятий является актуальной проблемой современной медицины.

В нашей стране в настоящее время проводится широкомасштабная работа по совершенствованию системы здравоохранения, совершенствованию методов диагностики, лечения и профилактики осложнения болезней. Для перехода

---

<sup>1</sup> Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2024;105(4S):S117—S314.

медицинского обслуживания населения на новый уровень обозначены важные задачи, «...направленные на повышение эффективности, качества и доступности медицинской помощи, поддержку здорового образа жизни и профилактику заболеваний, в том числе путем формирования системы медицинской стандартизации, внедрения высокотехнологичных методов диагностики и лечения, эффективных моделей патронажа и диспансеризации».<sup>2</sup> В связи с этим за последние годы при переходе здравоохранения на новый уровень особое значение приобретают внедрения в нефрологии современных методов диагностики, лечения и разработки принципов профилактики осложнений, улучшение качества жизни, уменьшение инвалидности и смертности.

---

<sup>2</sup> Указ Президента Республики Узбекистан № УП-5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 года.

## **ГЛАВА – 1 Этиология и патогенез интрадиализной гипотензии**

### **§1.1 Патогенез интрадиализной гипотензии**

Патогенез гипотензии во время диализа представляет собой сложный и недостаточно изученный процесс, в котором под влиянием причин, ассоциированных как с пациентом (например, ГЛЖ, диастолическая дисфункция ДЖ, аритмии, ИБС, патология клапанов сердца и миокарда, анемия, нарушения белкового и метаболического обмена, воспалительные маркеры и др.), так и с процедурой гемодиализа (изменения скорости и объема ультрафильтрации, занижение величины сухого веса; низкий уровни натрия, кальция в диализирующем растворе, высокая температура диализирующего раствора, а также бионесовместимость диализной мембраны, активация системы комплемента и др), происходит уменьшение объема плазмы и нарушение сердечно-сосудистых регуляторных механизмов [31, 33, 40, 140, 189, 213, 228]. ИДГ возникает в результате изменения факторов, отвечающих за поддержание гемодинамической стабильности: медленного перемещения жидкости из внесосудистого пространства в сосуды (refilling), снижения системного сосудистого сопротивления и сердечного выброса [243, 244].

Во время процедуры гемодиализа происходит взаимодействие между кровью и биомембраной, что приводит к активации иммунной системы, острофазовому ответу и к повышению таких маркеров, как С-реактивный белок (СРБ), сывороточный амилоид А, фибриноген, фактор Виллебранда. Гемодиализ ведет к повторяющейся, циклической продукции провоспалительных цитокинов, поддерживающих высокий уровень СРБ в плазме, то есть гипотензия при диализе может рассматриваться как иммунологически опосредованная [239].

Продукция цитокинов (IL-6, IL-1) и фактора некроза опухоли (TNF $\alpha$ ) во время гемодиализа индуцируется как прямым контактом мононуклеарных клеток с диализной мембраной, так и активацией системы комплемента (С3а, С5а, С5b-9), вызванной процедурой гемодиализа, транспортом бактериальных

компонентов (например, липополисахаридов) из диализатора в кровь [182, 14]. IL-6 стимулирует секрецию гепатоцитами белков острой фазы, в частности СРБ, при этом наблюдается снижение продукции альбумина. TNF $\alpha$  повышает проницаемость капилляров, активирует эндотелий сосудов, индуцирует продукцию других провоспалительных цитокинов [27, 25]. Концентрация TNF $\alpha$  значительно увеличивается во время эпизода ИДГ; вне гемодиализа уровень TNF $\alpha$  у этих пациентов ниже, чем у гемодинамически стабильных [55].

По данным ряда исследований [175, 257], у пациентов с ИДГ отмечается повышенный уровень оксида азота (особенно при использовании ацетатного диализирующего раствора) [182]. Во время гемодиализа, вследствие взаимодействия “кровь-мембрана”, образование оксида азота стимулируется провоспалительными цитокинами (гамма-интерфероном, TNF $\alpha$ , IL-1). Оксид азота опосредованно вызывает релаксацию гладкомышечных клеток сосудов, в результате чего увеличивается сосудистая проницаемость, что способствует экссудации жидкости, белков плазмы, лейкоцитов, вызывая/усиливая вазодилатацию и артериальную гипотонию [11, 17, 87].

Таким образом, накопленные к настоящему времени факты свидетельствуют об этиологической мультифакториальности ИДГ, в развитии которой важную роль играют факторы, ассоциированные как с гемодиализом, так и с пациентом. Знания этиологии и патогенеза ИДГ помогут практикующему врачу предотвратить развитие этого осложнения и позволят значительно увеличить число положительных результатов в процессе процедуры гемодиализа.

Согласно современным исследованиям значимую роль в патогенезе хронической почечной недостаточности играет системная воспалительная реакция. Ее основными проявлениями следует считать острофазный ответ, увеличение уровня цитокинов в крови, появление в системном кровотоке

продуктов активации лейкоцитов и системы комплемента, а также микротромбообразование [2].

Выявляемые при терминальной стадии почечной недостаточности изменения гомеостаза в виде гиперцитокинемии (увеличение провоспалительных цитокинов) и острофазного ответа (повышение уровня СРБ) нужно рассматривать как составляющие единого процесса – хронической системной воспалительной реакции [3]. По данным ряда исследований повышение уровней маркеров воспаления отмечается у более 30% пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, проходящих лечение гемодиализом [51, 79, 256]. Так, средние показатели уровня большинства провоспалительных цитокинов у больных ХБП, находящихся на диализе, в 7 раз выше, чем у здоровых лиц в контрольных группах [51, 79, 256].

Предрасполагающими факторами при этом следует считать следующие [72, 120, 256]:

1) Факторы, не связанные с гемодиализом [37, 115, 151, 229, 231, 256]:

- сниженный почечный клиренс цитокинов,
- накопление конечных продуктов продвинутого гликолиза, стимулирующих синтез цитокинов,
- сопутствующие хроническая сердечная недостаточность и атеросклеротические изменения,
- персистирующие инфекции (в т.ч. хламидии, хеликобактер, гепатиты В, С, стоматологические инфекции и др.),
- генетические факторы.

2) Факторы, связанные с гемодиализом [62, 206, 209, 256]:

- инфекции катетера, трансплантата, фистулы,
- биологическая несовместимость мембран диализа,
- активация системы комплемента,

- воздействие эндотоксинов и других цитокин-индуцирующих субстанций из диализата,
- обратная фильтрация.

Снижение функции почек способствует уменьшению клиренса ряда провоспалительных цитокинов (интерлейкина - 1 (IL-1), фактора некроза опухоли -  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )). Значимость почек в транспортировке цитокинов озвучивалась еще C.Hession и соавт. в 1987 году. Следует отметить роль генетических факторов, способных влиять на степень выраженности воспалительной реакции у гемодиализных больных различных рас [229]. A.J.Szalai и соавт. в 2002 году [231] сообщили о распространенности полиморфизма GT-гереат в интроне гена СРБ и вариации в базисном СРБ у лиц европеоидной расы по сравнению с афроамериканцами. В результате были высказаны предположения, что различные генотипы в разных популяциях или расах могут способствовать различиям в их воспалительном статусе.

Ряд научных работ указывает, что сама по себе гемодиализная терапия может способствовать развитию воспалительной реакции [256]. Одной из главных причин хронического воспаления у больных на гемодиализе может быть микробная контаминация диализной жидкости. Хотя интактные мембраны непроницаемы для бактерий, растворимые пирогенные бактериальные продукты путем обратной фильтрации и диффузии через гемодиализные мембраны вызывают активацию моноцитов и индуцируют продукцию цитокинов [206]. Развитию и поддержанию хронического воспаления у гемодиализных больных может способствовать повторный контакт крови с искусственными материалами в экстракорпоральной цепи. Подобный стимул активирует иммунную систему и агрегацию тромбоцитов, способствуя поддержанию воспалительного процесса. Гемодиализная мембрана с ее обширной поверхностью играет ключевую роль в основе «контактного» воспаления. Применение синтетических мембран по сравнению

с гемодиализными мембранами на основе незамещенной и замещенной целлюлозы может снизить выраженность хронического воспаления [209].

В исследовании K.Caglar и соавт. [62] были получены доказательства наличия диализ-индуцированной воспалительной реакции (интерлейкин - 6), которая обостряется в течение 2 часов после завершения сеанса. Сосудистый доступ, особенно сосудистые трансплантаты и катетеры, обеспечивают входные ворота для поступления инфекции, которая может быть еще одной причиной хронического воспаления у таких пациентов [39, 145].

### **§1.2 Клинические проявления и неотложные мероприятия**

Клиническими проявлениями, помимо бессимптомного течения, у пациентов с гипотонией обычно бывают головокружение, мышечные спазмы, тошнота, рвота и одышка. До того, как начнется падение артериального давления, могут появиться вагальные симптомы, включая зевоту, вздохи и осиплость голоса [190].

При развитии интрадиализной гипотензии в качестве неотложных мероприятий необходимо:

- Уменьшить или прекратить скорость ультрафильтрации (в зависимости от выраженности гипотонии);
- Пациента поместить в положение Тренделенбурга (положение лежа на спине, ноги находятся выше головы на 15–30°).

Если и гипотония, и боль в груди исчезают, диализ можно продолжить (сначала без ультрафильтрации), а затем следует провести последующую оценку боли в груди (например, направление к кардиологу, стресс-тестирование, эхокардиографию), если она не проводилась ранее. Если у пациента сохраняется боль в груди и/или сохраняется гипотония, диализ следует прекратить, а если пациент находится в амбулаторных условиях, его следует перевести в стационар (например, в отделение неотложной помощи) для оценки боли в груди.

- Внутрисосудистый объем следует восполнять в случаях, когда артериальное давление не восстанавливается после остановки ультрафильтрации и изменения положения пациента. Для восстановления артериального давления эффективно внутривенное введение жидкости от 250 до 500 мл [127, 173].

Оптимальный состав замещающей жидкость дискутируется. Обычно в замещение включают изотонический солевой раствор, гипертоническую глюкозу, 5% раствор декстрозы или альбумина. Большинство врачей используют изотонический солевой раствор в качестве терапии первой линии при гипотонии, поскольку он эффективен, экономически доступен [84, 127]. Канадское рандомизированное двойное слепое перекрестное исследование среди 72 пациентов на хроническом гемодиализе, сравнивало эффективность 5% раствора альбумина и физиологического раствора для лечения ИДГ. Первичным показателем результата был процент достигнутой целевой ультрафильтрации, вторичные показатели результата включали постдиализное АД, время восстановления АД, рецидивирующую гипотензию и неудачу лечения (невозможность восстановить АД с помощью 750 мл исследуемой жидкости). В результате был сделан вывод, что 5% альбумин не более эффективен, чем физиологический раствор для лечения ИДГ у пациентов на хроническом гемодиализе. В качестве начальной жидкости для лечения интрадиализной гипотензии рекомендовано использовать физиологический раствор [127]. В другом небольшом исследовании сравнивался эффект изоволлюметрической инфузии изотонического раствора хлорида натрия 0,9%, физиологического раствора хлорида натрия 3%, изотонического раствора глюкозы 5%, глюкозы 20% и маннитола 20% у шести пациентов в течение первого часа шести стандартизированных сеансов гемодиализа с ультрафильтрацией. Инфузия гипертонической глюкозы во время диализа приводила к большему увеличению относительного объема крови, чем равные

объемы других растворов. Хотя остается неясным клиническое значение инфузий гипертонической глюкозы [173].

- Необходимо применение кислорода. В исследовании SOGLIA на данных 51 пациента, склонного к гипотензии, и 1290 сеансов гемодиализа было отмечено, что интрадиализное насыщение крови кислородом и его изменчивость связаны с интрадиализной гипотензией [152, 63]. Снижение центрального венозного насыщения кислородом, скорее всего, указывает на снижение сердечного выброса.

Пациенты с сохраняющейся гипотензией должны быть обследованы на предмет наличия серьезной причины. Эта оценка в первую очередь включает физическое обследование (аускультация сердца и легких, пальпацию живота и обследование доступа для гемодиализа на предмет наличия инфекции) [138, 190]. Следует провести электрокардиограмму. Особые опасения включают скрытый сепсис, ранее нераспознанное заболевание сердца и/или перикарда и желудочно-кишечное кровотечение [138]. Гипотония, которая не реагирует на болюсное введение солевого раствора, на проведение вышеперечисленных мероприятий или сопровождается такими симптомами, как лихорадка, озноб, боль в груди и/или животе или одышка, предполагает госпитализацию пациента для более обширного обследования. После исключения серьезных причин дальнейшая оценка направлена на предотвращение будущих эпизодов.

- Редкие серьезные причины гипотонии на диализе включают гемолиз, реакцию на диализатор или воздушную эмболию. Гемолиз можно предположить по одновременному появлению симптомов у нескольких пациентов и иногда по появлению крови цвета портвейна в венозной линии. Воздушная эмболия может сопровождаться отличительными клиническими признаками. Реакции на диализатор или трубку аппарата могут проявляться болью в груди и спине, а также признаками аллергической реакции (крапивница, сыпь, гиперемия и “чувство жара”, кашель, чихание) в дополнение к гипотонии.

### **§1.3 Современные подходы к профилактике интрадиализной гипотензии**

Для профилактики повторяющихся эпизодов интрадиализной гипотензии помимо рекомендаций по обследованию пациентов разработаны профилактические стратегии (согласно рекомендациям европейского руководства, EBPg) [131].

Подход первой линии: Эти мероприятия включают переоценку целевого веса, отказ от приема пищи во время диализа, отказ от приема антигипертензивных препаратов перед диализом и ограничение потребления натрия между диализами для снижения потребности в ультрафильтрации.

- Переоценить целевой вес. Оптимальный целевой вес часто определяется эмпирически методом проб и ошибок («зондирование»). Целевой вес устанавливается чуть выше веса, при котором возникают такие неблагоприятные симптомы, такие как спазмы, тошнота и рвота или гипотония. Повторные эпизоды интрадиализной гипотонии можно предотвратить у некоторых пациентов, увеличив целевой вес, который в свою очередь сильно варьирует у многих пациентов и может колебаться в зависимости от интеркуррентных заболеваний (таких как диарея или инфекция).

В попытке более объективно оценить целевой вес было опробовано большое количество методов, помимо клинического обследования [50, 77, 80, 132, 177]. К ним относятся мониторинг объема крови, ультразвуковое исследование нижней полой вены или легких, измерения натрийуретических пептидов, показатели внесосудистой воды легких и методы биоимпеданса [177]. Поскольку клинические показатели состояния гидратации нечувствительны, оценка правильного постдиализного сухого веса по-прежнему остается серьезной проблемой. Концентрации в плазме биохимических маркеров предсердного натрийуретического пептида (ANP) и цГМФ связаны с состоянием внутрисосудистой гидратации. Эхографически

измеренный диаметр нижней полой вены (VCD) связан с давлением в правом предсердии и объемом крови (BV). Регионарные неинвазивные измерения проводимости предоставляют информацию о региональном объеме внеклеточной жидкости (EFV). В одном исследовании [143] у 18 пациентов, находящихся на поддерживающем диализе, были изучены изменения гемодинамики во время диализа. У пациентов с гипогидратацией после диализа, дифференцированных по стандартам VCD и EFV, наблюдалось выраженное снижение BV, ударного объема и конечного диастолического диаметра левого желудочка по сравнению с пациентами с нормогидратацией после диализа. Была продемонстрирована только разница в снижении объема крови между группами, отобранными по уровню cGMP после диализа. VCD до диализа и после диализа хорошо коррелировали с соответствующим EFV ( $r = 0,7$  и  $r = 0,8$  соответственно) [143].

В другом исследовании были отслежены 188 сеансов диализа у 53 пациентов для снижения частоты побочных эффектов диализа [80]. Были рассмотрены шесть схем лечения: профиль УФ (ультрафильтрации) 0 с постоянной скоростью УФ; профиль 1 с линейно уменьшающейся скоростью УФ; профиль 2 с пошагово уменьшающейся скоростью УФ; и профили 3–5 с прерывистыми высокими скоростями УФ, прерываемыми паузами. Во время диализа с постоянной скоростью УФ (профиль УФ 0) 10,6% процедур были связаны с симптоматической гипотензией. Профили УФ 2–5, периодически использующие высокие скорости УФ, вызвали заметное увеличение эпизодов гипотензии (18,4%). В то же время, профиль УФ 1, обеспечивающий непрерывно снижающуюся скорость УФ, показал снижение частоты гипотензии всего на 5,7%. Симптоматическая гипотензия возникла у 13 из 53 пациентов во время одного или нескольких сеансов диализа. С помощью измерений ударного объема удалось выделить подгруппу из 8 пациентов с гипотензией, вызванной гиповолемией. У этих пациентов можно было определить индивидуальный порог ударного объема, ниже которого

произошло 92,3% всех гипотензивных эпизодов. Профили УФ, периодически использующие высокие импульсы УФ, не могут быть рекомендованы [80, 77, 50].

Недавно было показано, что большая точность определения сухого веса с использованием технологии биоимпеданса и систем биологической обратной связи, разработанных для предотвращения быстрых колебаний объема крови, снижает частоту этого осложнения [20,21,177]. Ведущие исследования отдают предпочтение методам, которые используют измерения биоимпеданса внеклеточной и общей воды организма [105, 133, 165, 242]. Рандомизированное контролируемое исследование, включающее 126 пациентов, показало, что управление жидкостью с помощью биоимпедансной спектроскопии улучшило контроль артериального давления, массы левого желудочка и скорости пульсовой волны [105].

Автоматическая регулировка скорости ультрафильтрации в сочетании с регулировкой натрия диализата на основе обнаруженных датчиком изменений относительного объема крови может снизить гипотензию [201]. В итальянском многоцентровом, проспективном, рандомизированном, перекрестном исследовании, включавшем 36 пациентов, склонных к гипотензии, находящихся на гемодиализе, использовался мониторинг объема крови для регулировки скорости ультрафильтрации и натрия диализата, что дало 30% снижение интрадиализной гипотензии [200]. Однако эта технология не является широко доступной.

Регулирование скорости ультрафильтрации с обратной связью без корректировки натрия диализата может быть не столь эффективным в снижении интрадиализной гипотензии. Это было показано в рандомизированном перекрестном исследовании, включающем 26 пациентов на гемодиализе с рецидивирующей интрадиализной гипотензией [139]. Целевой вес был установлен с помощью клинического обследования в течение 4 недель вводного периода. Затем пациентов распределяли в группу

вмешательства (лучшая практика плюс ультрафильтрация, направляемая объемом крови) или контрольную (только лучшая практика). После 8 недель и двухнедельной фазы вымывания участники переходили на вторую восьми недельную фазу. Не было никакой разницы между группами по частоте симптоматической интрадиализной гипотензии (0,1/час в группе вмешательства против 0,07/час в контрольной группе) или по доле сеансов с эпизодами бессимптомной гипотензии или только с симптомами.

Избегать приема пищи. Гипотензивные эффекты приема пищи во время гемодиализа задокументированы, хотя гемодинамический механизм остается не до конца ясным. Это может быть снижение сердечного выброса из-за спланхнической секвестрации или снижение сосудистого сопротивления из-за спланхнической вазорелаксации. Наиболее вероятным гемодинамическим механизмом пищевой гипотензии является падение системного сосудистого сопротивления. При этом, эффекты кофеина, которые, например, блокируют постпрандиальную гипотензию у пожилых людей, не ослабляют влияние приема пищи на среднее артериальное давление и индекс АД. Рекомендуется контролировать/исключить прием пищи во время диализа пациентами, склонных к интрадиализной гипотензии. Периферическое сосудистое сопротивление обычно падает через 20–120 минут после приема пищи, что может привести к снижению артериального давления [4, 16, 45, 122, 215].

В нерандомизированном экспериментальном исследовании Avcı M, Arıkan F (2023) была изучена связь между интрадиализной гипотензией и интрадиализным приемом пищи. Каждого пациента дважды оценивали с помощью амбулаторного мониторинга АД с интрадиализным приемом пищи и без него. Исследование было завершено с 54 пациентами. Интрадиализная гипотензия развилась у 40 пациентов (74,1%) во время сеанса приема пищи, тогда как интрадиализная гипотензия развилась у 22 участников (40%) во время сеанса без еды. Повторные измерения АД показали, что прием пищи через 2 часа или более после начала гемодиализа значительно снижал АД [45].

Разрешение диализным пациентам принимать пищу во время лечения является спорным. Практика и политика в отношении потребления интрадиализного питания значительно разнятся в специализированных центрах разных стран.

Сторонники питания во время диализа, считают, что интрадиализное питание обеспечивает контролируемую и эффективную терапию белково-энергетической недостаточности [61, 113, 136, 186, 210]. Их оппоненты объясняют свою позицию следующими причинами [170, 197]:

- интервенционные исследования показывают, что прием пищи во время диализа вызывает клинически значимое снижение системного артериального давления в постпрандиальный период и повышает риск симптоматической интрадиализной гипотензии, что напрямую коррелирует с повышенным риском смертности;

- в ряде клинических исследований было показано, что прием пищи во время диализа влияет на адекватность проводимого диализа, в то время как прием пищи за 2-3 часа до сеанса диализа не влияет на эффективность последующего диализного лечения.

- рандомизированными исследованиями было определено, что питание во время диализа нацелено на положительные результаты, но не позволяет адекватно сбалансировать эту потенциальную пользу с риском нестабильности интрадиализной гемодинамики и низкого качества проводимого диализа [56].

В настоящее время отсутствуют окончательные данные, которые уравнивали бы риски и пользу приема пищи во время диализа у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности [97, 126]. Эти пробелы в знаниях требуют проведения рандомизированных исследований. Поскольку существует реальная возможность нанесения вреда при приеме пищи во время диализа, большинство крупных руководств вместо поощрения широкого использования интрадиализного питания рекомендуют

сосредоточиться на адекватном потреблении питательных веществ в период между диализом. Например, в отделениях диализа в США, реже, чем в европейских и азиатских отделениях, разрешают принимать пищу во время диализа [114, 116]. Исследование, посвящённое практике клиник и мнениям врачей о внутридиализном питании в крупной организации по оказанию услуг диализа в США, показало, что в 2011 и 2014 годах 28,6 и 22,6% отделений диализа ограничивали прием пищи во время лечения [54, 61, 113, 136, 186, 210, 253].

В Европейских рекомендациях по наилучшей практике поддержания стабильности интрадиализной гемодинамики 2007 года рекомендуется избегать употребления пищи во время диализа в качестве меры предотвращения нежелательных интрадиализных осложнений, особенно у пациентов, предрасположенных к интрадиализной гипотензии [131].

В перекрестном исследовании Strong J. et al [227] у 23 случайно выбранных пациентов со 166 процедурами диализа потребление пищи во время диализа (т.е. > 200 калорий за сеанс) было связано с более чем в 2 раза большей частотой развития гипотензии ( $P = 0,003$ ); вероятность развития гипотензии была в три раза выше, если пациенты сообщали о потреблении какой-либо жидкости во время диализа ( $P = 0,011$ ). Кроме того, использование маннитола в качестве терапевтического средства для контроля симптоматической гипотензии также было значительно выше, когда пациенты употребляли пищу или жидкости в течение интрадиализного периода [227].

Наряду с этим, в ретроспективном анализе 126 стабильных диализных пациентов, обследованных в течение трех последовательных процедур диализа, связь приема пищи с нестабильностью интрадиализной гемодинамики не была подтверждена [53]. В рандомизированном перекрестном исследовании Zoccali et al. у 13 стабильных пациентов, находящихся на диализе АД снижалось как во время перекуса через 1 час после начала диализа, так и во время контрольного диализа, и прием пищи

внутри был связан с более высокой скоростью снижения АД после приема пищи (-0,29 против -0,08 мм рт. ст. / мин;  $P < 0,001$  для систолического АД и -0,15 против -0,03 мм рт. ст. / мин;  $P < 0,001$  для диастолического АД). Частота симптоматической интрадиализной гипотензии, требующей инфузии солевого раствора, была значительно выше во время диализа с перекусом, чем во время контрольного диализа (23 случая у 10 пациентов против 12 случаев у 6 пациентов;  $P = 0,025$ ). В последующем двойном слепом рандомизированном перекрестном исследовании [253] 10 пациентов на диализе участвовали в трех разных экспериментах (плацебо/без приема пищи против плацебо/с приемом пищи против кофеина/с приемом пищи). Скорость ультрафильтрации в первые 2 часа диализа была максимальной, чтобы усилить гемодинамическую нагрузку. По сравнению с контрольным диализом скорость и величина снижения давления были значительно выше во время диализа плацебо/прием пищи и кофеина/прием пищи. Было показано, что это опосредовано параллельным снижением системного сосудистого сопротивления; примечательно, что компенсаторного увеличения сердечного выброса не наблюдалось. Прием кофеина не смог смягчить влияние приема пищи во время диализа на уровни АД [253].

Употребление большого количества пищи во время диализа может привести к ошибкам в оценке объема ультрафильтрации при расчете по разнице в весе до и после диализа. Соответственно, в некоторых отделениях диализа количество жидкости, выпитое во время диализа, добавляется к цели ультрафильтрации на день. Но это может еще больше увеличить риск интрадиализной гипотензии. Такая практика также не имеет доказательной базы. Изменения гемодинамики, вызванные приемом пищи во время диализа (т. е. снижение АД и периферического сосудистого сопротивления после приема пищи) и перераспределение объема циркулирующей крови из-за чрезмерного скопления крови в спланхническом кровообращении, предлагаются в качестве механистической основы негативного влияния

приема пищи во время диализа на адекватность проводимого диализа [118, 126, 170, 197, 220]. Предположения, что вызванное белком при приеме пищи во время диализа увеличение выработки мочевины приводит к кажущемуся снижению эффективности диализа, на самом деле не находят широкого подтверждения. Данные Muller-Deile *et al.* [170], где эффективность диализа снижалась в течение нескольких минут после приема пищи, предполагают, что могут действовать гемодинамические механизмы. Тем не менее, необходимы новые качественные данные, чтобы подтвердить или опровергнуть, действительно ли эффективность диализа снижается при приеме пищи во время диализа.

Доказательства того, что потребление пищи во время диализа улучшает нутритивный статус, не сбалансированы должным образом с риском нестабильности гемодинамики во время диализа и снижения эффективности диализа. Кроме того, данные рандомизированных исследований, подтверждающие, что прием пищевых добавок в центре улучшает смертность или клинические исходы, в настоящее время отсутствуют. В этом контексте предпочтительнее, чтобы вместо питания диализных пациентов с ожирением в рамках диализного лечения практика и политика были сосредоточены на поощрении адекватного питания и калорийности рациона в период после диализа.

- Прием антигипертензивных препаратов. Пациентам, склонным к интрадиализной гипотензии, следует воздержаться от приема антигипертензивных препаратов перед диализом. Частота приема препаратов также имеет значение, так как рекомендуется избегать назначений 2 раза (или чаще) в сутки. Прием препарата предпочтительнее 1 раз в день в вечернее время.

- Ограничение потребления натрия в междиализный период. Пациенты, склонные к интрадиализной гипотензии, должны ограничивать потребление натрия (соли), тем самым снижая потребление жидкости.

Потребление соли между сеансами диализа напрямую коррелирует с объемом, который необходимо удалить во время каждого сеанса. Время диализа для каждого сеанса, как правило, фиксировано, и при избыточной жидкости скорость ультрафильтрации должна быть увеличена для достижения целевого веса к концу сеанса. Оптимальное потребление натрия неизвестно. Как правило потребление соли ограничивается 2,5-5 граммами в сутки.

Проверка состава диализата проводится в отношении кальция ( $\geq 2,25$  мЭкв/л) и магния ( $\geq 10$  мЭкв/л) в диализате, так как снижение их уровня связано с интрадиализной гипотензией. Хотя более низкий уровень натрия в диализате связан с более низким междиализным набором веса и артериальным давлением, Некоторые исследования предполагают зависимость и более низкого уровня натрия с более высоким риском гипотензии во время диализа [46, 49, 156, 153].

Высокая фиксированная концентрация натрия в диализате (т. е.  $>140$  мЭкв/л) или его “моделирование” не применяется, так как более высокие концентрации натрия в диализате (фиксированные или смоделированные) были связаны с более высоким набором веса и артериальным давлением как в контролируемых, так и в наблюдательных исследованиях [18,75, 76, 123, 164, 179, 199, 223]. Врачи, которые решают использовать умеренно повышенное содержание натрия в диализате (например, от 140 до 143 мЭкв/л) или программы моделирования натрия для отдельных пациентов с интрадиализной гипотензией, должны знать о контрпродуктивном риске увеличения междиализного набора веса. В отношении ацетата, который также влияет на гипотензию [108] проблема решена заменой ацетатного диализа бикарбонатным диализом.

- Увеличение диуреза. У пациентов с остаточным диурезом рекомендуется увеличивать диурез с помощью перорального приема диуретиков. Использование петлевых диуретиков было связано с более

низким набором веса между диализами и более низкими показателями интрадиализной гипотензии среди пациентов на гемодиализе [57, 219, 233].

Подход второй линии: Он включает оценку состояния сердца, использование холодного диализата и увеличение времени и/или частоты диализа.

- Необходимо оценить первичные сердечные факторы. Как отмечается в большинстве исследований, риск интрадиализной гипотензии увеличивается у пациентов с сердечной недостаточностью, кардиомегалией или ишемической болезнью сердца [124,174].

- Использование холодного диализата. Если отсутствуют проблемы с сердечно-сосудистой системой возможно использование холодного диализа, который может повысить гемодинамическую стабильность [73, 83, 110, 111, 144, 148, 149, 171, 176, 181, 183, 187, 207, 208, 214, 258, 259]. Влияние снижения температуры диализата на АД во время гемодиализа изучалось у 7 пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, часто страдающих интрадиализной гипотензией. Каждый пациент получил 6 сеансов с использованием диализата 34,4°C. Холодный диализат снижал частоту симптоматической гипотензии с 0,58 до 0,05 эпизодов на диализ (P = менее 0,016). Кроме того, скорость падения среднего АД во время лечения существенно замедлялась при снижении температуры диализата (P = 0,002). Холодный диализат (34,4°C) существенно облегчает гипотензию, связанную с гемодиализом [110, 111, 144, 149, 176, 187, 207, 214].

В другом исследовании [83] определялись показатели воспаления на фоне шести месяцев введения охлажденного диализата. Сывороточный ферритин, насыщение трансферрином (TSAT), высокочувствительный С-реактивный белок (HS-CRP) и интерлейкин-6 (IL-6) снизились после охлаждения диализата, тогда как сывороточный альбумин повысился. В контрольной группе уровень IL-6 снизился, но сывороточный ферритин, TSAT, альбумин и HS-CRP выросли. В обеих группах снизился уровень

гемоглобина и повысилась скорость оседания эритроцитов (СОЭ). Т.е. холодный диализат уменьшил интрадиализную гипотензию без существенного улучшения питательных и противовоспалительных эффектов.

Для проведения низкотемпературного гемодиализа существует два способа: Эмпирически фиксированные снижения температуры диализата.

При использовании фиксированного снижения температура диализата снижается до 0,5–1°C ниже температуры тела пациента. Это может снизить температуру тела примерно на 1°C. Это изменение обычно хорошо переносится, хотя у некоторых пациентов развиваются такие побочные эффекты, как озноб или спазмы [212].

Изотермический диализ: При изотермическом диализе повышение температуры тела (которое обычно происходит во время гемодиализа) определяется устройством с обратной связью и контролем температуры, которое снижает температуру диализата [212, 247]. Это предотвращает дальнейшее повышение температуры тела пациента.

Польза низкотемпературного диализа была оценена в систематическом обзоре (2016 г.) 26 испытаний с общим числом 484 пациентов [171]. 11 из этих испытаний (120 пациентов, 552 сеанса гемодиализа, в среднем 4,6 сеанса на пациента) предоставили достаточно информации, чтобы позволить рассчитать объединенный эффект. Этот анализ показал, что по сравнению со стандартный низкотемпературный диализат снижал риск интрадиализной гипотензии на 68%. Анализ 9 испытаний (2548 сеансов) показал, что неприятные симптомы во время диализа (включая чувство холода, дрожь или судороги) были в 2,95 раза чаще при низкотемпературном диализе. Диализ при низкой температуре не оказал влияния на адекватность диализа или общее качество жизни, оцениваемое с помощью формы оценки состояния здоровья, состоящей из 36 вопросов.

Обзор Cochrane 2019 года 25 исследований (712 участников) дал схожие результаты о том, что снижение температуры диализата улучшило показатели

интрадиализной гипотензии, но, по-видимому, увеличило дискомфорт пациента [240]. Однако качество данных было оценено как слабое. В последующем прагматичном кластерном рандомизированном исследовании (средний период наблюдения 1,8 года) 8000 пациентов, проходивших диализ в 42 амбулаторных условиях с более холодным диализатом (на 0,5–0,9 °С ниже температуры тела до диализа; средняя температура диализата 35,8 °С), сравнивались с примерно 7400 пациентами, проходившими диализ со стандартной температурой диализата 36,5 °С [172]. Совокупный результат сердечно-сосудистой смертности и госпитализации из-за сердечно-сосудистых событий был схож в группах с более холодным и стандартным диализатом (21,4 и 22,4 процента соответственно), как и среднее снижение интрадиализного систолического артериального давления (26,6 и 27,1 мм рт. ст. соответственно), хотя данные об артериальном давлении анализировались только для приблизительно 1% процедур диализа. Стандартная температура диализа в этом исследовании была ниже 37 °С, использовавшаяся в качестве контрольной группы во многих предыдущих исследованиях холодного диализата, и в исследовании не сравнивали холодный и стандартный диализат в подгруппах пациентов с частой интрадиализной гипотензией. В подисследовании пациенты в группе с более холодным диализатом с большей вероятностью сообщали о чувстве дискомфортного холода во время диализа по сравнению с пациентами в группе со стандартным диализатом.

В целом, данные не показывают явного преимущества диализата низкой температуры для всех пациентов. Однако возможно, что диализ низкой температуры у отдельных пациентов может снизить гемодинамическую нестабильность без какого-либо отрицательного влияния на адекватность диализа, но с увеличением ощущения неприятного холода во время диализа. Механизмы, посредством которых низкотемпературный диализ может улучшить сосудистую стабильность, до конца не изучены. Наблюдались как повышенное системное сосудистое сопротивление, так и повышенная

сократимость сердца, изменения, которые могут быть опосредованы, по крайней мере, частично, холодной активацией симпатической нервной системы и уменьшением скрытой ишемии [69, 111, 142, 150, 200, 201, 211, 212, 248]. Так в британском исследовании изучалось, уменьшает ли улучшенная стабильность диализа при низкой температуре такое явление, как субклиническая ишемия миокарда [211]. 10 пациентов, склонных к интрадиализной гипотензии, были включены в рандомизированное перекрестное исследование для сравнения развития вызванных диализом региональных нарушений движения стенки левого желудочка (ЛЖ) при температуре диализата 37 и 35 °С. Это исследование подтвердило данные об обратимом характере ишемии миокарда ЛЖ, развивающемся во время гемодиализа, и то, что это явление можно улучшить путем снижения температуры диализата, что является простым вмешательством без финансовых последствий.

Руководящие принципы Инициативы по качеству результатов лечения заболеваний почек (KDOQI) 2005 года и Европейские руководящие принципы передовой практики в гемодиализе 2007 года рекомендуют использовать диализ при низкой температуре (но не ниже 35 °С) диализата у пациентов с частыми эпизодами интрадиализной гипотензии [112, 234]. Руководящие принципы клинической практики Ассоциации почечной ассоциации Соединенного Королевства 2019 года рекомендуют не превышать температуру диализата выше 36 °С.

- Увеличение времени диализа. Иногда увеличение времени и/или частоты гемодиализа может быть эффективным дополнением к вышеперечисленным мерам для предотвращения или снижения интрадиализной гипотензии [234,232], а также изменение состава диализата [18,19,235,255].

**Подход третьей линии:** Он включает назначение селтранина и/или перевод пациента на другие формы диализа.

**Селтранин** – Антидепрессант, производное нафтиламина. Селективный блокатор обратного нейронального захвата серотонина в головном мозге. На нейрональный захват норадреналина и допамина практически не влияет. Не обладает специфическим сродством к адрено- и м-холинорецепторам, ГАВА-рецепторам, допаминовым, гистаминовым, серотониновым или бензодиазепиновым рецепторам. Не ингибирует MAO. Вызывает анорексию, эффективен при навязчивых состояниях. Сертралин относится к группе Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС)

- Механизм действия: предполагается, что серотонинергическая регуляция сосудистого тонуса и барорефлекторных механизмов может играть роль в развитии гипотензии.

- 1. Влияние на центральную регуляцию сосудистого тонуса

- сертралин может повышать концентрацию серотонина в синаптической щели не только в нейронах, отвечающих за настроение, но и в структурах, регулирующих сосудистый тонус.

- Предполагается, что за счет модуляции центральных серотонинергических механизмов сертралин может умеренно повышать симпатическую активность и тем самым поддерживать более стабильное артериальное давление во время диализа.

- 2. Снижение вазодилатации

- Серотонин в зависимости от рецепторов и локализации может вызывать как вазоконстрикцию, так и вазодилатацию. При некоторых условиях повышение концентрации серотонина, связанное с блокадой его обратного захвата, может оказать сдерживающее влияние на избыточную вазодилатацию, что, в свою очередь, уменьшает выраженность падающего артериального давления при ультрафильтрации во время диализа.

- 3. Стабилизация автономной регуляции

- Гипотензия при диализе, помимо резкого уменьшения объема циркулирующей крови (ультрафильтрация), может быть связана с нарушением ответной реакции

со стороны вегетативной нервной системы. Сертралин, обладая воздействием на центральные серотониновые механизмы, может способствовать более адекватной реакции сосудов на снижение ОЦК.

Таким образом, механизм действия сертралина при интрадиализной гипотензии в целом подразумевает косвенное влияние на сосудистый тонус через центральные серотонинергические рецепторы.

Другие режимы диализа. Перевод со стандартного (3 раза в неделю) на другие режимы диализа, такие как перитонеальный диализ, ежедневный диализ, гемодиализация или ночной гемодиализ, может быть вариантом для пациентов с хронической, изнурительной интрадиализной гипотензией. Гемодиализация (ГДФ) может смягчить симптоматическую гипотензию, что нашло отражение в метаанализе, включающем пять испытаний с 1259 пациентами и средний период наблюдения 24 месяца (относительный риск [ОР] 0,49, 95% ДИ 0,28-0,86) [252].

## **Глава -2. Клинико-лабораторная диагностика ХБП5Д и симптомная интрадиализная гипотензия**

### **§2.1 Дизайн исследования**

Исследование проводилось на базе Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра нефрологии и трансплантации почки (РСНПМЦНТП).

В исследование были включены 132 больных с хронической болезнью почек стадия 5 Д (МКБ 10 N18.5, МКБ 11 GB61 ) (средний возраст  $43,42 \pm 1,97$  лет) и 20 здоровых добровольцев в качестве контрольной группы (КГ, средний возраст  $49,55 \pm 2,91$  лет, различия с группой больных ХБП5д – нд) для получения сравнительных референтных значений (предварительный этап исследования). Выборки включали лиц 18-65 лет, давших согласие на участие в исследовании. Критериями невключения в исследование были: острый период инфекционных заболеваний, период обострения аутоиммунных воспалительных заболеваний, злокачественные новообразования, терминальный период хронических заболеваний, кроме ренальных, терминальный период органной недостаточности, кроме ХБП. Условием включения в КГ было, кроме перечисленных условий, было отсутствие клинических и анамнестических признаков почечной патологии.

Перед процедурой гемодиализа всем больным проводилось обследование, включавшее заполнение анкеты, направленной на регистрацию особенностей междиализного периода, доступа, остаточного диуреза, измерение АД в процессе ортостатической пробы, ЭКГ и ЭхоКГ исследование, забор крови для определения активности системного воспаления и состояния фосфорно-кальциевого обмена.

Во время процедуры проводилось мониторирование АД каждые 30 минут и в случае снижения систолического артериального давления (САД) на 20 и более мм.рт.ст или снижение САД до 90мм.рт.ст, сопровождавшегося

клиническими симптомами, регистрировалась интрадиализная гипотензия (симптомная интрадиализная гипотензия – СИГ). Таким образом в ходе этого этапа исследования в первичной выборке были выделены 2 группы больных – группа с симптомной интрадиализной гипотензией (СИГ+) и группа больных с интрадиализной нормотензией и гипертензией (СИГ-). Выделенные группы сравнивались между собой по всем исследуемым признакам. По результатам сравнения была сформирована шкала риска (СИГ).

Второй этап исследования включал 82 больных ХБП5д, критерием включения в исследование было наличие риска развития симптомной интрадиализной гипотензии согласно шкале, разработанной в ходе первого этапа настоящего исследования. Эта выборка больных была случайным образом распределена на 3 группы сравнения.

- больным первой группы (группа 1, 28 человек) рекомендовались немедикаментозные методы, направленные на профилактику СИГ: ограничение потребления натрия в междиализный период, увеличение диуреза в междиализный период (применение петлевых диуретиков у больных с остаточным диурезом), увеличение физической активности в междиализный период как минимум до 1 часа быстрой ходьбы в день, исключить прием гипотензивных препаратов в день гемодиализа, уменьшение скорости ультрафильтрации, увеличение целевого веса,

- больным второй группы (группа 2, 27 человек) помимо описанных немедикаментозных мер применялось в/в введение 1 гр левокарнитина в 100мл 0,9% хлорида натрия;

- больным третьей группы (группа 3, 27 человек) помимо немедикаментозных мероприятий применялся пероральный прием препарата содержащего сертралин 100 мг за 2 часа до начала гемодиализа, в случае,

В ходе исследования проводилось сравнение групп по частоте возникновения СИГ и других осложнений процедуры.

В дальнейшем после острой фазы исследования, наблюдение продолжалось в течение 3-х месяцев. Интервенция включала для 1 группы – модификацию образа жизни, для 2 группы модификацию образа жизни и ежедневный прием левокарнитина перорально 2гр, однократно, для 3 группы – модификацию образа жизни и применение сертралина в дозе 100 мг перед каждой процедурой ГД. Таким образом, получали данные по эффекту острой профилактики СИГ (однократный прием, один сеанс ГД) и длительному эффекту.



Рис.2.1 Дизайн исследования

## §2.2 Методы исследования

Для изучения клинической характеристики больных была разработана анкета (табл 2.1), включающая как данные, касающиеся основного заболевания, так и процедуры гемодиализа.

**Анкета, применяемая в ходе исследования для изучения  
клинических особенностей больных, включенных в исследование**

Больной \_\_\_\_\_, N в исследовании \_\_\_\_\_

Возраст		
Основное заболевание (этиология ХБП)		
Стаж основного заболевания		
Стаж гемодиализа		
Фистула (высокая, низкая)		
Вес перед ГД		
Расчетный сухой вес/целевой вес		
Остаточный диурез		
Кардиоваскулярная патология		
АД за 1 час до ГД		
Каждые 30 мин ГД		
Через 30 мин после ГД		
Через 60 мин после ГД		
Ортостатическая проба		

**Измерение АД** проводилось за 1 час до процедуры ГД и каждые 30 мин ГД, и через 30 и 60 мин после ГД. Измерение проводилось сидя, после 15 мин отдыха, автоматическим осциллометрическим тонометром, на плече контралатеральной руке с АВ фистулой. Измерение проводилось 2-ды с интервалом в 5 минут, учитывалось второе значение. В случае фибрилляции

предсердий использовался ручной тонометр Короткова, и измерение проводилось аускультативным методом Рива-Рочи.

Всем больным после измерения давления сидя проводилась **ортостатическая проба** – измерялось АД после 5 минутного стояния и рассчитывалась разница. В случае снижения САД на 20 и более мм.рт.ст регистрировалась ортостатическая гипотензия.

**Расчетный целевой вес** определялся как произведение 24 (величина верхней референсной нормы индекса Кетле) на квадрат роста в м. Вес больного до диализа измерялся на электронных напольных весах.

**Биохимический анализ крови** проводился на автоматическом анализаторе. Забор крови проводился после не менее 2 часов голодания, из кубитальной вены контралатеральной АВ фистуле, с использованием вакутайнера. Кровь центрифугировалась, после чего в плазме определялась концентрация креатинина, общего белка, паратгормона, кальция, фосфора, С-реактивного белка и интерлейкина-6. Также проводился забор крови в вакутайнер с расчетным количеством антикоагулянта для проведения **общего анализа крови**, включая концентрацию гемоглобина, общего количества лейкоцитов и тромбоцитов.

**Электрокардиографическое исследование (ЭКГ)** Регистрировалась ЭКГ в 12 стандартных отведениях. Определялись показатели, указанные в табл 2.2.

Таблица 2.2.

### **Параметры, регистрируемые в процессе ЭКГ исследования**

параметр	Нормальная характеристика	Значение в патологии
Источник ритма	синусовый	Обнаружение эктопического ритма
Частота желудочкового ритма	60-90 в мин	Обнаружение тахи- и брадиаритмий

Продолжительность QRS	Менее 0,08сек	Обнаружение внутрижелудочковых блокад, признаков электролитных нарушений: гиперК/гиперMg/гипоСа-емия – увеличение продолжительности QRS
Наличие патологического Q	отсутствует	Признаки рубцовых изменений/выраженной гипертрофии ЛЖ
Расположение ST-T	ST – на изолинии, T-конкордантный	Нарушение реполяризации (ишемия, нарушение электролитного баланса, гипертрофии)
Гипертрофия ЛЖ	Один Из Критериев: Ромхилт-Эстес, Ravl, Соколова-Лайона, Пегуэро-ЛоПрести	
Гипертрофия ПЖ	V1 R>S	

**Эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ)** проводилось на ультразвуковом сканере, оснащенном секторным датчиком с частотой 2,5МГц и имеющем программное обеспечение, позволяющего рассчитывать ЭхоКГ параметры. Исследование проводилось лежа на левом боку, использовались стандартные ЭхоКГ позиции, объемы левых камер сердца определялись методом Симпсона (модифицированным методом дисков) с использованием апикальных 2-х и 4-х камерных проекций, учитывая высокую частоту ремоделирования миокарда у больных ХБП5д. ЭхоКГ параметры, регистрируемые в процессе настоящего исследования, указаны в табл 2.3.

Таблица 2.3

**ЭхоКГ параметры, регистрируемые в ходе настоящего исследования**

параметры	Референтная	Значение патологии
-----------	-------------	--------------------

	норма	
Конечный диастолический объем левого желудочка, индексированный к площади поверхности тела (иКДО ЛЖ)	До 85мл/м <sup>2</sup>	Дилатация ЛЖ
Масса миокарда левого желудочка, индексированная к площади поверхности тела (иММЛЖ)	До 94г/м <sup>2</sup> /89г/м <sup>2</sup> (м/ж)	Гипертрофия ЛЖ
Относительная толщина стенок левого желудочка (ОТС)	До 0,42	Концентрическая гипертрофия/ремоделирование ЛЖ
Фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ)	55% и более	Снижение систолической функции ЛЖ
Индекс нарушения регионарного сокращения (средний балл регионарной контрактильности по сегментам, ИНРС)	0 – гиперкинез, 1 – нормокинез, 2 – гипоккинез, 3 – аккинез, 4 – дискинез	Регионарное нарушение систолической функции миокарда /ишемия миокарда
Конечный систолический объем левого предсердия, индексированный к площади поверхности тела (иЛП)	До 38мл/м <sup>2</sup>	Дилатация ЛП
Базальный диаметр правого желудочка (ПЖ)	До 30мм	Дилатация ПЖ
Диаметр нижней полой вены (НПВ)	До 21мм	Гипергидратация/легочная гипертензия

Систолическое давление в легочной артерии (PASP) по максимальной скорости трикуспидальной регургитации с учетом размера правого предсердия и НПВ	До 30мм.рт.ст	Легочная гипертензия
Отношение скоростей раннего и предсердного диастолического наполнения левого желудочка (Е/А ЛЖ)	1-2	Диастолическая дисфункция ЛЖ
Кальциноз клапанов (с указанием клапана)		
Клапанная регургитация (с указанием клапана)	нет	
Клапанный стеноз (доплерографическое определение по РНТ для атриовентрикулярных клапанов и по максимальному систолическому градиенту для полулунных клапанов, с указанием клапана)	нет	

### **§2.3. Статистическая обработка результатов исследования**

В ходе настоящего исследования все полученные результаты заносились в сводные таблицы редактора EXCELL. Больные были сгруппированы в выборки в зависимости от цели этапа исследования.

В случае параметрических величин и нормального распределения переменных в группах рассчитывалась средняя арифметическая величина и ее стандартная ошибка ( $M \pm m$ ), в случае распределения, отличного от нормального – медиана и 95% интервал. Различия между группами оценивались с использованием парного и непарного критерия Стьюдента в случае парных сравнений. в случае множественных сравнений использовался критерий Стьюдента, скорректированный поправкой Бонферони для множественных сравнений.

В случае непараметрических величин использовался частотный анализ – определялась частота признака в группах, при этом для межгрупповых сравнений использовался табличный критерий хи квадрат с оценкой его достоверности по таблицам с учетом степеней свободы.

Корреляционный анализ проводился с использованием критерия корреляции Пирсона и оценкой его достоверности по номограммам в зависимости от количества коррелируемых пар.

Также для разработки шкалы оценки риска использовались общепринятые методы расчетов чувствительности, специфичности и диагностической информативности критерия, а также абсолютного и относительного риска развития события в случае наличия или отсутствия критерия.

## Глава-3 Клинические особенности больных ХБП5д и симптомная интрадиализная гипотензия

### §3.1 Клинические особенности больных ХБП5д

Больные ХБП 5д, включенные в первый этап исследования, не отличались от здоровых добровольцев (КГ) по весу, несмотря на синдром ретенции жидкости, свойственный терминальной стадии ХБП (табл.3.1). Этот феномен, возможно связан с саркопенией, отмечающейся у больных с терминальной стадией органной недостаточности. Обследование, проведенное перед процедурой ГД, показало, что больные ХБП отличались более высоким АД (как САД, так и ДАД, рис.3.1). При этом САД, зарегистрированное в ходе ортостатической пробы в обеих сравниваемых когортах было сопоставимым, что отражало феномен ортостатической гипотензии у больных ХБП5д. этот феномен зарегистрирован у 1 представителя КГ (5%) и у 30 больных ХБП5д (60%, хи квадрат  $2 \times 2 = 17,69$ ,  $p < 0,001$ ).

Таблица 3.1

#### Клинические особенности больных ХБП5д

показатель	КГ (n=20)	Основная группа (n=132)
Возраст, лет	49,55±2,91	43,42±1,97
стаж осн заболевания, лет		18,22±1,12
стаж ГД, мес		5,90±0,57
вес перед ГД, кг	81,25±1,80	85,22±1,50
расчетный целевой вес, кг		80,96±1,42
остаточный диурез, мл/сут		127,90±10,09

Примечание: различия между группами недостоверны.

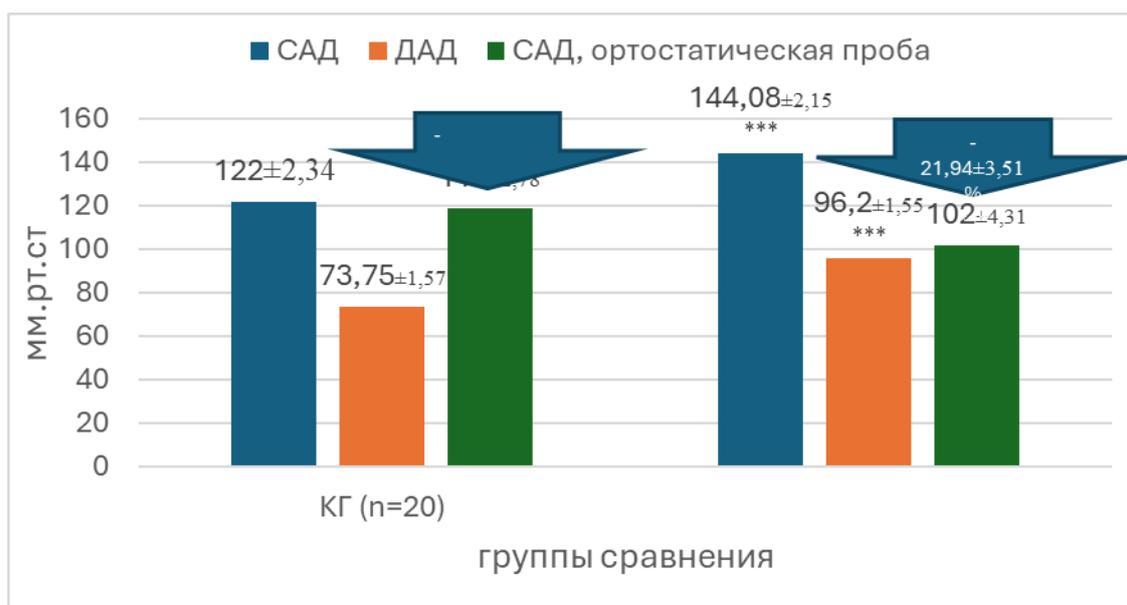


Рис.3.1 АД у больных ХБП5д и КГ в покое и в ортостатической пробе

Примечание: \* - достоверность межгруппового различия. Три знака –  $p < 0,001$ .

Лабораторное обследование показало, что у больных ХБП по сравнению с КГ отмечалась повышенная концентрация креатинина крови (что отражает сущность патологии,  $p < 0,001$ ), а также снижение концентрации общего белка крови ( $p < 0,001$ ), повышение концентрации паратгормона и фосфора, что отражает нарушение костно-минерального обмена, характерное для ХБП5д ( $p < 0,001$  для обеих молекул, табл.3.2). В основе этих нарушений лежит нарушение почечной экскреции мелких и средних молекул, к которым относится и паратгормон, в результате развивается остеопороз и гиперфосфатемия.

Также отмечалось значительное увеличение концентрации воспалительных маркеров – СРБ и интерлейкина 6 ( $p < 0,001$  для обоих маркеров).

Общий анализ крови продемонстрировал свойственное ХБП5д снижение концентрации гемоглобина крови ( $p < 0,001$ ), связанное как со снижением экспрессии почками эритропоэтина на фоне фиброза почечной паренхимы, так и с хроническим системным воспалением и использованием депо железа для синтеза матричных металлопротеиназ. Количество лейкоцитов у больных

ХБП5д было повышено по сравнению с КГ ( $p<0,001$ ), однако находилось в пределах референтной нормы, что подтверждает отсутствие острой воспалительной реакции или выраженного обострения хронических воспалительных заболеваний. Высокая концентрация провоспалительных цитокинов отражает низкоинтенсивное хронической воспаление, индуцированное как терминальной почечной недостаточностью, так и самим гемодиализом, в частности мембраной диализатора (контактное воспаление).

Концентрация тромбоцитов в периферической крови больных была значительно снижена по сравнению с представителями КГ ( $p<0,01$ ), что, вероятно связано как со снижением гемопоэтической активности мегакариоцитарного ростка, так и с механическим разрушением тромбоцитов в процессе ГД.

Таблица 3.2

**Лабораторные показатели у больных ХБП5д в преддиализный период и представителей КГ**

<b>показатель</b>	<b>Основная группа (n=132)</b>	<b>Группа сравнения (n=20)</b>
Креатинин, мкмоль/л	308,44±14,6	64,55±2,08
общий белок, г/л	45,84±1,28	69,60±1,71
Паратгормон, пг/мл	330,08±18,7	35,30±2,23
Кальций, ммоль/л	2,19±0,07	2,31±0,05
Фосфор, ммоль/л	2,29±0,06	1,05±0,03
СРБ, нг/мл	7,66±0,58	1,38±0,16
ИЛ-6, пг/мл	9,90±0,60	2,25±0,47
Гемоглобин, г/л	92,02±1,64	133,85±4,24
Лейкоциты, *10(9)/л	8,83±0,27	6,03±0,27
Тромбоциты, *10(9)/л	222,90±11,4	282,00±13,6

Примечание: \* - достоверность межгрупповых различий: два знака -  $p<0,01$ , три знака -  $p<0,001$ .

ЭКГ исследование обнаружилось, что у 3 больных ХБП5д отмечалось нарушение сердечного ритма в виде перманентной формы фибрилляции

предсердий, в то время как в КГ у всех был зарегистрирован синусовый ритм. В отношении частоты ритма в группе ХБП5д зарегистрирована синусовая тахикардия ( $95,50 \pm 1,94$  уд в мин, против  $66,65 \pm 2,60$  уд в мин,  $p < 0,001$ ), что связано как с перераспределительной сидеропенией, так и с ремоделированием миокарда, являющимся маркером риска развития сердечно-недостаточности.

Оценка формы ЭКГ кривой выявила в группе ХБП5д расширение QRS комплекса в среднем до  $100,70 \pm 2,36$  мсек (против  $83,40 \pm 1,71$  мсек в КГ,  $p < 0,001$ ). Это изменение может быть связано как с нарушением внутрижелудочкового проведения вследствие гипертрофии миокарда или развития межмиокардиального фиброза, так и с нарушением электролитного баланса, в частности гиперкалиемией, что также свойственно терминальной стадии ХБП.

Патологический зубец Q регистрировался у 8 больных ХБП5д (16%, рис.3.2), что связано как с гипертрофией миокарда и межмиокардиальным фиброзом, так и с ишемическим некрозом миокарда. В КГ патологический зубец Q не регистрировался ни в одном случае. Также в группе ХБП достоверно чаще по сравнению с КГ отмечались изменения фазы реполяризации (хи квадрат  $2 \times 2 = 4,55$ ,  $p < 0,05$ ), признаки ГЛЖ (хи квадрат  $2 \times 2 = 4,86$ ,  $p < 0,05$ ) и желудочковая экстрасистолия (хи квадрат  $2 \times 2 = 6,70$ ,  $p < 0,01$ ). Эти находки отражают процессы патологического ремоделирования миокарда у больных ХБП5д в ответ как на метаболические, так и гемодинамические изменения.

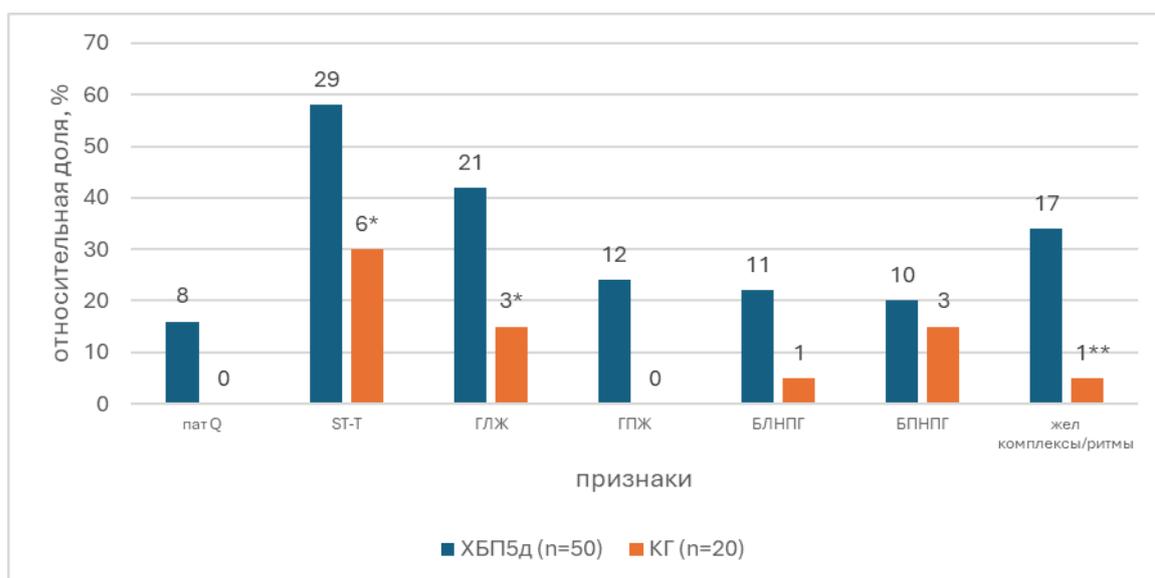


Рисунок 3.2. Частота встречаемости патологических ЭКГ признаков у больных ХБП5д и здоровых добровольцев (на диаграмме указано количество носителей признака в группах, на оси ординат - относительная доля в %)

Примечание: \* - достоверность частотного различия между группами, один знак –  $p < 0,05$ , два знака -  $p < 0,01$ .

ЭхоКГ исследование обнаружило у больных ХБП5д признаки ремоделирования миокарда (табл 3.3). Так объем ЛЖ у больных ХБП был достоверно увеличен по сравнению с КГ ( $p < 0,001$ ) и по сравнению с референтной нормой. Масса миокарда ЛЖ также оказалась увеличенной ( $p < 0,001$  по сравнению с КГ), однако показатель ОТС не отличался в обеих сравниваемых группах, что свидетельствует о сбалансированных параллельных процессах ГЛЖ и дилатации. Таким образом, в среднем по группе ХБП5д регистрируется ремоделирование ЛЖ по типу эксцентрической ГЛЖ с дилатацией. Ремоделирование ЛЖ с дилатацией ассоциируется со сферической перестройкой полости, увеличением площади миокардиального фиброза и снижением оптимальности систолической контракции. В результате снижается эффективность систолы, что в настоящем исследовании проявилось снижением показателя ФВ ЛЖ в группе ХБП5д по сравнению с КГ ( $p < 0,01$ ), хотя и сохранялось в среднем по группе в пределах референтной нормы 50%. ИНРС, отражающий регионарную контрактильную функцию продемонстрировал достоверное увеличение у больных ХБП5д ( $p < 0,01$ ), что

может быть связано с ишемическим поражением, внутрижелудочковой диссинхронией на фоне блокады ЛНПГ или внутримиокардиального фиброза.

Также в группе ХБП5д отмечалась дилатация ЛП (p<0,001 сравнение иЛП с КГ), что может объяснять появление ФП в этой группе больных.

Одной из актуальных проблем ренокардиального синдрома является легочная гипертензия, в частности у больных, получающих лечение программным гемодиализом развивается синдром ХСН в высоком выбросом вследствие шунтирования крови в АВ фистуле. В настоящем исследовании обнаружена дилатация ПЖ (p<0,001) и легочная систолическая гипертензия PASP (p<0,001).

Нарушение структуры и архитектуры миокарда в процессе ремоделирования увеличивает жесткость ткани, в результате нарушается оптимальной активного диастолического расслабления миокарда и развивается диастолическая дисфункция ЛЖ со снижением отношения скоростей раннего и предсердного наполнения (p<0,01 по сравнению с КГ). Реактивное усиление предсердной систолы является одним из механизмов развития его дилатации.

Таблица 3.3

**ЭхоКГ показатели у больных ХБП5д и представителей КГ**

<b>показатель</b>	<b>Основная группа (n=132)</b>	<b>Группа сравнения (n=20)</b>
иКДО ЛЖ, мл/м2	93,68±2,80***	59,75±2,98
иММЛЖ, г/м2	107,50±2,40***	77,90±3,01
ОТС, отн ед	0,36±0,01	0,35±0,01
ФВ ЛЖ, %	58,22±0,95**	62,50±1,16
ИНРС, балл	1,07±0,02**	1,01±0,01
иЛП, мл/м2	41,00±1,13***	26,65±1,03
ПЖ, мм	32,94±1,01***	22,15±1,02

НПВ, мм	20,72±0,57***	15,65±0,41
PASP, мм.рт.ст	34,46±1,07***	23,65±0,68
Е/А ЛЖ, отн ед	1,00±0,06**	1,27±0,05

Ремоделирование миокарда в значительной степени является реакцией на гемодинамическую нагрузку, однако метаболические сдвиги, характерные для ХБП, также влияют на ткани ССС. Так, у больных ХБП регистрируется кальциноз клапанов сердца, что отражает нарушение костно-минерального обмена с формированием внекостной кальцификации. Так у больных ХБП5д кальциноз клапанов встречается у 17 больных (34%), против 1 случая (5%) в группе здоровых сверстников (хи квадрат  $2 \times 2 = 6,70$ ,  $p < 0,01$ ). Преимущественно поражается аортальный клапан (АК), как подверженный наибольшей гемодинамической нагрузке в связи с высокоскоростным потоком. Кальцификация клапанов приводит к формированию регургитации (26 больных в группе ХБП – 52%) и стеноза (44 человека – 88%). В КГ регургитация встречалась у 25% (5 человек, хи квадрат  $2 \times 2 = 4,35$ ,  $p < 0,05$ ), стеноз – ни в одном случае. Однако все описанные нарушения функции клапанов сердца в настоящем исследовании являлись гемодинамически незначимыми и не требующими хирургических вмешательств.

Таким образом, сравнение больных ХБП5д и КГ показало, наличие гемодинамических и метаболических сдвигов, которые изменяют структурно-функциональное состояние сердечно-сосудистой системы и ассоциируются с ухудшением сосудистой регуляции.

### **§3.2 Факторы, ассоциирующиеся с СИГ**

Из 132 пациентов с ХБП5д, обследованные в ходе первого этапа исследования перед процедурой гемодиализа, в ходе процедуры были распределены на 2 группы: больные, у которых в процессе гемодиализа развилась СИГ (группа СИГ+) и больные, у которых в процессе ГД АД увеличилось на 20 и более мм.рт.ст или значительно не изменилось (группа СИГ-).

Наибольшее снижение АД отмечалось в начале ГД (табл 3.4). Сравнение больных СИГ+ и СИГ- показало, что исходно (в преддиализный период) САД (но не ДАД) у больных СИГ+ достоверно было выше, чем в группе СИГ-. Затем в первые 30-60 ГД АД в группе СИГ+ резко снижается (в среднем на 28,66%, против снижения на 2,89% в группе СИГ-,  $p < 0,001$ ). В последующем в обеих группах АД постепенно повышается, однако даже на 60-й мин после ГД сохраняется на 23,51% ниже исходных данных. СИГ сопровождалось клинической симптоматикой в виде боли за грудной, тошнотой, головной болью.

Таблица 3.4

**Динамика АД у больных ХБП5д на фоне ГД в зависимости от СИГ  
(в числителе – САД, в знаменателе – ДАД)**

Временные точки	СИГ- (n=50)	СИГ+ (n=82)
Исходно	<u>139,55±2,35</u>	<u>152,88±3,69**</u>
	94,09±1,90	100,29±2,52
ГД 30мин	<u>134,88±3,08</u>	<u>109,00±3,54***</u>
	91,52±1,89	90,47±1,59
ГД 60 мин	<u>134,88±3,08</u>	<u>109,00±3,54***</u>
	91,52±1,89	90,47±1,59
ГД 90мин	<u>136,23±3,11</u>	<u>110,09±3,57***</u>
	91,52±1,89	90,47±1,59
ГД 120 мин	<u>137,59±3,15</u>	<u>111,19±3,61***</u>
	92,43±1,91	91,38±1,61
ГД 150мин	<u>138,97±3,18</u>	<u>112,30±3,64***</u>
	93,35±1,93	92,29±1,62
ГД 180мин	<u>140,36±3,21</u>	<u>113,43±3,68***</u>
	94,29±1,95	93,21±1,64
ГД 240мин	<u>141,76±3,24</u>	<u>114,56±3,72***</u>
	95,23±1,97	94,14±1,66
После ГД 30мин	<u>143,18±3,27</u>	<u>115,71±3,75***</u>
	96,18±1,99	95,09±1,67
После ГД 60мин	<u>144,61±3,31</u>	<u>116,86±3,79***</u>
	96,18±1,99	95,09±1,67

Примечание: \* - достоверность межгрупповых различий: два знака -  $p < 0,01$ , три знака -  $p < 0,001$ .

Группы СИГ+ и СИГ- не отличались по возрасту, стажу основного заболевания, стажу ГД. Также группы были сопоставимы по преддиализному

весу и расчетному целевому весу. Количество больных с низкорасположенной АВ фистулой также было сопоставимым в группах (2 человека в группе СИГ- и 1 – в группе СИГ+: 6,06% и 5,88%, соответственно). Низкое расположение АВ фистулы используется в случае наличия ХСН для профилактики риска декомпенсации сердечной недостаточности вследствие подключения механизма формирования СН с высоким выбросом. Частота кардиоваскулярной патологии также не отличалась между группами: 8 и 5 человек (24,24% и 29,41%, соответственно).

Больных с остаточным диурезом было достоверно больше в группе СИГ- (31 человек – 93,94%) по сравнению с группой СИГ+ (10 человек – 58,82%, хи квадрат  $2 \times 2 = 9,04$ ,  $p < 0,01$ ). Однако, средняя величина остаточного диуреза у больных, сохранивших эту функцию, была сопоставима, независимо от развития СИГ.

Таблица 3.5

**Клинико-anamнестические данные больных групп СИГ+ и СИГ-**

Показатели	ср СИГ- (n=50)	ср СИГ+ (n=82)
Возраст, лет	40,91±2,39	48,29±3,32
стаж осн заболевания, лет	17,70±1,36	19,24±2,08
Стаж ГД, мес	6,45±0,77	4,82±0,69
вес перед ГД, кг	85,94±1,95	83,82±2,36
расчетный целевой вес, кг	81,64±1,86	79,63±2,25
остаточный диурез в целом по группе, мл/сут	125,52±14,77	64,82±14,36**
остаточный диурез без учета больных с анурией, мл/сут	133,61±14,10	110,20±4,38

Примечание: \* - достоверность межгрупповых различий: два знака -  $p < 0,01$ .

В процессе ортостатической пробы САД в обеих группах сравнения не отличалось (110,12±5,17мм.рт.ст и 111,47±8,818мм.рт.ст в группах СИГ- и СИГ+, соответственно), и степень снижения также была сопоставимой, несмотря на различие в исходном САД (-19,86±4,40% и -25,95±6,05%,

соответственно). Количество больных с ортостатической гипотензией составило 19 человек (57,58%) в СИГ- и 11 человек (64,70%) в группе СИГ+ (межгрупповое частотное различие недостоверно).

Анализ результатов лабораторного исследования показал, что больные группы СИГ+ отличались достоверно более низкой концентрацией общего белка в периферической крови ( $p < 0,05$ ) и более высокой концентрацией маркеров остеопороза – паратгормона ( $p < 0,05$ ) и фосфора ( $p < 0,01$ ), и провоспалительных маркеров - СРБ ( $p < 0,01$ ) и ИЛ-6 ( $p < 0,01$ , табл 3.5).

Таблица 3.6

**Сравнительные результаты лабораторного исследования больных ХБА5Д в преддиализном периоде в зависимости от развития СИГ**

<b>показатель</b>	<b>СИГ- (n=50)</b>	<b>СИГ+ (n=82)</b>
Креатинин, мкмоль/л	305,91±17,62	313,35±27,53
общий белок, г/л	47,91±1,59	41,82±1,88*
Паратгормон, пг/мл	298,70±23,23	391,00±27,47*
Кальций, ммоль/л	2,24±0,09	2,10±0,14
Фосфор, ммоль/л	2,16±0,07	2,54±0,08**
СРБ, нг/мл	6,61±0,76	9,71±0,65**
ИЛ-6, пг/мл	8,45±0,66	12,71±0,92**
Гемоглобин, г/л	90,27±2,18	95,41±2,20
Лейкоциты, *10 <sup>9</sup> /л	9,14±0,27	8,22±0,61
Тромбоциты, *10 <sup>9</sup> /л	243,27±12,90	183,35±20,05*

Примечание: \* - достоверность межгрупповых различий: один знак –  $p < 0,05$ , два знака -  $p < 0,01$ .

ЭКГ исследование показало, что больные группы СИГ+ в додиализном периоде характеризовались более выраженной тахикардией по сравнению с группой СИГ- ( $p < 0,05$ ). Остальные ЭКГ характеристики были сопоставимы в обеих группах как по величине, так и по частоте встречаемости патологических сдвигов (табл 3.7).

Таблица 3.7

**Сравнительная ЭКГ характеристика больных ХБП5д в зависимости от развития СИГ**

<b>Показатель</b>	<b>СИГ- (n=50)</b>	<b>СИГ+ (n=82)</b>
ФП <sup>^</sup>	1(3,03%)	3(17,65%)
ЧСС, уд в мин	92,82±2,51	100,71±2,73*
QRS, мсек	99,42±2,87	103,18±4,31
Удлинение QRS <sup>^</sup>	25(75,76%)	15(88,24%)
пат Q <sup>^</sup>	5(15,15%)	3(17,65%)
ST-T <sup>^</sup>	22(66,67%)	7(41,18%)
ГЛЖ <sup>^</sup>	14(42,42%)	7(41,18%)
ПЖ <sup>^</sup>	8(24,24%)	4(23,53%)
БЛНПГ <sup>^</sup>	6(18,18%)	5(29,41%)
БПНПГ <sup>^</sup>	5(15,15%)	5(29,41%)
жел комплексы/ритмы <sup>^</sup>	10(30,30%)	7(41,18%)

Примечание: <sup>^</sup> - указана частота встречаемости признака – количество больных в группе (в скобках – относительная доля в группе). Частотные различия между группами (хи квадрат 2x2) – недостоверны. \* - достоверность межгрупповых различий: один знак – p<0,05.

ЭхоКГ исследование обнаружило, что больные, склонные к СИГ (группа СИГ+) обладают более высокой иМЛЛЖ (p<0,05) и более выраженной дилатацией ПЖ (p<0,95). При этом частота встречаемости ГЛЖ и дилатации ПЖ в группах не отличалась (табл.3.7). По величине и частоте встречаемости остальных ЭхоКГ показателей группы СИГ+ и СИГ- не различались.

Таблица 3.8

**ЭхоКГ показатели у больных ХБП5д в преддиализном периоде в зависимости от развития СИГ**

<b>Показатель</b>	<b>СИГ- (n=50)</b>	<b>СИГ+ (n=82)</b>
иКДО ЛЖ, мл/м2	93,00±3,62	95,00±4,56
Дилатация ЛЖ <sup>^</sup>	20(60,61%)	14(82,35%)
иММЛЖ, г/м2	104,00±3,03	114,29±3,52*
ГЛЖ <sup>^</sup>	26(78,79%)	15(88,24%)
ОТС, отн ед	0,35±0,01	0,38±0,02
ОТС более 0,42 <sup>^</sup>	7(21,21%)	7(41,18%)
ФВ ЛЖ, %	58,91±1,27	56,88±1,38
ФВ ЛЖ менее 50% <sup>^</sup>	7(21,21%)	4(23,53%)
ИНРС, балл	1,05±0,01	1,11±0,03
ИНРС более 1 <sup>^</sup>	9(27,27%)	8(47,06%)

иЛП, мл/м2	40,45±1,27	42,06±2,34
Дилатация ЛП <sup>^</sup>	18(54,55%)	10(58,82%)
ПЖ, мм	31,48±1,23	35,76±1,62*
Дилатация ПЖ <sup>^</sup>	19(57,58%)	14(82,35%)
НПВ, мм	20,58±0,73	21,00±0,97
Дилатация НПВ <sup>^</sup>	14(42,42%)	11(64,71%)
РАSP, мм.рт.ст	34,39±1,40	34,59±1,71
Легочная гипертензия <sup>^</sup>	23(69,70%)	13(76,47%)
Е/А ЛЖ, отн ед	1,04±0,09	0,90±0,09
Е/АЛЖ <1 <sup>^</sup>	12(36,36%)	3(17,65%)
кальциноз клапанов <sup>^</sup>	10(30,30%)	7(41,18%)
Регургитация клапанная <sup>^</sup>	17(51,52%)	9(52,94%)
Стеноз клапанов <sup>^</sup>	3(9,09%)	3(17,65%)

Примечание: <sup>^</sup> - указана частота встречаемости признака – количество больных в группе (в скобках – относительная доля в группе). Частотные различия между группами (хи квадрат 2x2) – недостоверны. \* - достоверность межгрупповых различий: один знак –  $p < 0,05$ .

Таким образом, исследования показали, что больные ХБП5д, склонные в СИГ в преддиализном периоде демонстрируют более высокое САД, высокую частоту анурии, гипопроотеинемию, гиперфосфатемию, повышенную концентрацию паратгормона и маркеров воспаления, синусовую тахикардию, более высокую ММЛЖ и дилатацию ПЖ.

### §3.3 Шкала риска развития СИГ

Проведенное сравнительное исследование позволило выделить маркеры предрасположенности к СИГ, выявляемые в преддиализном периоде (табл 3.9). Для каждого маркера были вычислены показатели чувствительности, специфичности, диагностической значимости и достоверность частотного различия у больных СИГ<sup>+</sup> и СИГ<sup>-</sup> при использовании медианы в качестве точки разделения. Как показала оценка, концентрация общего белка, тромбоцитов крови и ЧСС в качестве маркеров предрасположенности к СИГ не являются достоверно важными. Остальные 8 маркеров можно использовать в комбинации с учетом величины относительного риска (ОР) в качестве бальной оценки как «стоимости» вклада маркера.

Таблица 3.9

**Маркеры предрасположенности к СИГ больных ХБП5д, их  
диагностическая значимость и ОР развития СИГ при наличии маркера**

маркер	критерий Медиана в настоящем исследовании	СИГ+ (n=82) СИГ- (n=50)	Чувствит. Специфич.	диагн значимость хи квадрат 2x2	AP маркер+ AP маркер-	ОР марк+
САД	$\geq 145$ 145	$\frac{13}{11}$	$\frac{76,47}{66,67}$	$\frac{70,00}{8,43^{**}}$	$\frac{54,17}{15,38}$	3,52
анурия	да	$\frac{7,00}{2,00}$	$\frac{41,18}{93,94}$	$\frac{58,00}{9,04^{**}}$	$\frac{77,78}{24,39}$	3,19
общий белок	$\leq 46$ 46,00	$\frac{11,00}{13,00}$	$\frac{64,71}{60,61}$	$\frac{66,00}{2,96}$	$\frac{45,83}{23,08}$	1,99
паратгормон	$\geq 343$ 342,50	$\frac{12,00}{12,00}$	$\frac{70,59}{63,64}$	$\frac{68,00}{5,33^*}$	$\frac{50,00}{19,23}$	2,60
фосфор	$\geq 2,39$ 2,39	$\frac{14,00}{11,00}$	$\frac{82,35}{66,67}$	$\frac{72,00}{10,87^{***}}$	$\frac{56,00}{12,00}$	4,67
СРБ	$\geq 7$ 7,00	$\frac{14,00}{8,00}$	$\frac{82,35}{75,76}$	$\frac{72,00}{15,38^{***}}$	$\frac{63,64}{10,71}$	5,94
ИЛ-6	$\geq 9$ 9,00	$\frac{13,00}{9,00}$	$\frac{76,47}{72,73}$	$\frac{70,00}{11,04^{***}}$	$\frac{59,09}{14,29}$	4,14
тромбоциты	$\leq 233$ 232,50	$\frac{11,00}{13,00}$	$\frac{64,71}{60,61}$	$\frac{66,00}{2,95}$	$\frac{45,83}{23,08}$	1,99
ЧСС	$\geq 97$ 97,00	$\frac{10,00}{12,00}$	$\frac{58,82}{63,64}$	$\frac{64,00}{2,35}$	$\frac{45,45}{25,00}$	1,82
иММЛЖ	$\geq 109$ 108,50	$\frac{13,00}{12,00}$	$\frac{76,47}{63,64}$	$\frac{70,00}{7,31^{**}}$	$\frac{52,00}{16,00}$	3,25
ПЖ	$\geq 36$ 36,00	$\frac{7,00}{3,00}$	$\frac{41,18}{90,91}$	$\frac{58,00}{6,97^{**}}$	$\frac{70,00}{25,00}$	2,80

Примечание: \* - достоверность критерия хи квадрат 2x2. Один знак –  $p < 0,05$ , два знака –  $p < 0,01$ , три знака –  $p < 0,001$ .

На основании полученных результатов нами была разработана шкала риска СИГ у больных ХБП5д, применимая перед процедурой ГД, что позволяет предсказывать осложненное течение процедуры и своевременно принять превентивные меры (табл.3.10). Для упрощения применения нами была разработана компьютерная программа, позволяющая предсказывать риск СИГ. Максимально возможный балл – 31. Медиана в настоящем исследовании – 11,5 баллов. При суммарной оценке более 11,5 баллов у больного высокий риск развития СИГ.

В настоящем исследовании суммарная оценка по шкале 12 баллов и выше была зарегистрирована у 82 больных группы СИГ+ (100%) и у 12

больных группы СИГ- (24%). Чувствительность шкалы составляет 100%, специфичность – 75,76%, диагностическая значимость – 78,00%. Риск СИГ при бальной оценке выше 11,5 баллов составляет 68% (хи квадрат  $2 \times 2 = 25,85$ ,  $p < 0,001$ ).

Таблица 3.10

**Шкала риска СИГ у больных ХБП5д (максимальный балл – 31. При суммарной оценке 12 и более баллов существует риск СИГ).**

маркер	критерий	Бальная оценка
САД, мм.рт.ст	>145	4
Анурия	Да	3,00
Паратгормон, пг/мл	$\geq 343$	3,00
Фосфор, нг/дл	$\geq 2,39$	5,00
СРБ, нг/дл	>7	6,00
ИЛ-6, пг/мл	>9	4,00
иММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	$\geq 109$	3,00
ПЖ, мм	>36	3,00
общ балл	$\geq 12$	Критический балл – 12 и выше

Таким образом, первый этап исследования позволил описать клиничко-лабораторно-инструментальные особенности больных ХБП5д в зависимости от риска развития СИГ, а также разработать шкалу риска СИГ, применимую непосредственно перед процедурой ГД. Это позволит своевременно предсказать развитие СИГ и предпринять необходимые превентивные меры для снижения риска СИГ и также риска неблагоприятных событий во время ГД и риска кардиоваскулярных неблагоприятных событий.

## Глава -4 Эффективность превентивных мероприятий

### §4.1 Эффективность острых мер профилактики СИГ у больных ХБП5д

Второй этап исследования включал 82 больных ХБП5д, которые были отобраны по критерию наличия риска СИГ при применении разработанной шкалы. Оценка риска проводилась в день диализа перед процедурой. Больным были распределены на 3 группы случайным образом.

Больным группы 1 (28 человек) применялась немедикаментозная профилактика во время процедуры ГД, больным группы 2 (27 человек) перед ГД проведена инфузия 1гр левокарнитина, больным группы 3 (27 человек) – пероральный прием селтранина. Эффективность оценивалась как частота развития СИГ в группах по сравнению с частотой развития СИГ у больных, включенных в первый этап исследования и имеющих высокий риск этого осложнения согласно разработанной шкалы.

Как показало сравнительное изучение частоты СИГ в группах (рис.4.1), в группе 1 и группе 2 частота развития СИГ не отличалась от частоты осложнения у больных 1-го этапа с риском СИГ по результатам разработанной шкалы. Однако в группе 3 отмечалось значительное уменьшение частоты СИГ ( $p < 0,05$  достоверность различия хи квадрат  $2 \times 2$  с больными первого этапа и  $p < 0,01$  достоверность различия хи квадрат  $3 \times 2$  между группами второго этапа).

В группе больных 1 этапа с риском СИГ АР осложнения составил 68% (17 из 25 больных), в то время как на фоне применения селтранина – 40,74% (11 из 27 больных). ОР составил СИГ без применения селтранина составил 1,67. Ожидаемая частота СИГ на 27 больных должна была бы составить 18 случаев, таким образом 39% случаев СИГ было предотвращено приемом селтранина.

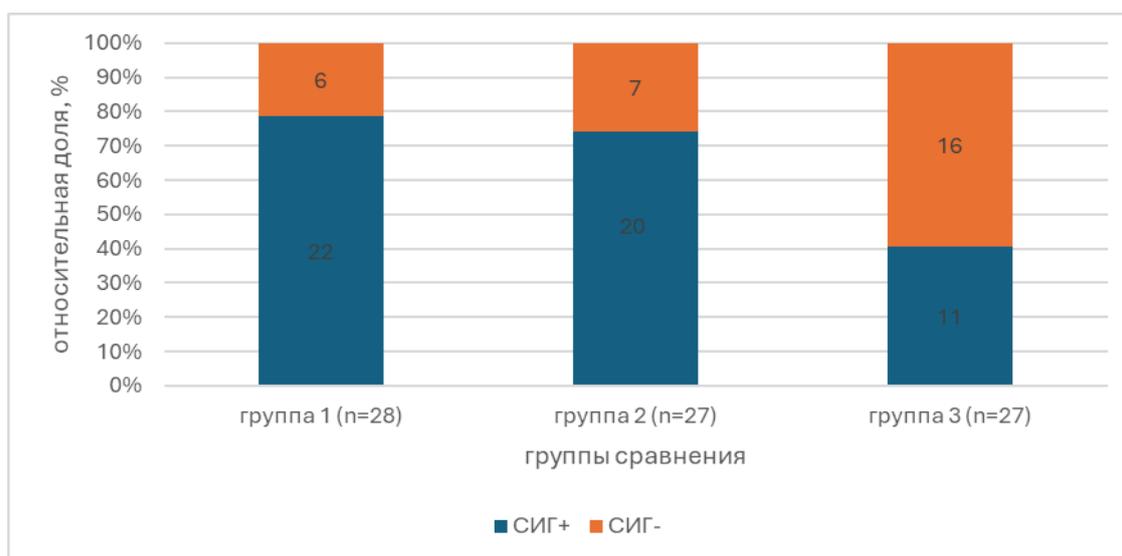


Рис.4.1 Частота развития СИГ у больных ХБП5д с риском СИГ в зависимости от применения острых превентивных мер

Динамика САД в группах (рис.4.1) показала, что во всех группах в среднем САД демонстрировало снижение САД в процессе ГД. При исходно сопоставимых уровнях САД, в группе 3 в процессе ГД достигалось достоверно более высокое АД по сравнению с группами 1 и 2 (непарный критерий Стьюдента с поправкой Бонферони для множественных сравнений). Сравнение каждой из групп второго этапа с динамикой САД в группе больных 1м этапа с риском СИГ также показала отличие в большую сторону только в группе 3, но не в группах 1 и 2.

Кривая динамики САД в группе 3 показала, что снижение САД было отсроченным – минимальное значение САД отмечалось на 120-180 минуте, в то время как в остальных группах минимальное значение САД достигнуто в течение первых 30-60 минут ГД. Вероятно, такая особенность в группе 3 связана с окончанием эффекта селтранина. Кроме того, необходимо отметить, что 4 больным потребовалось дополнительное применение селтранина на 120-150 мин ГД.

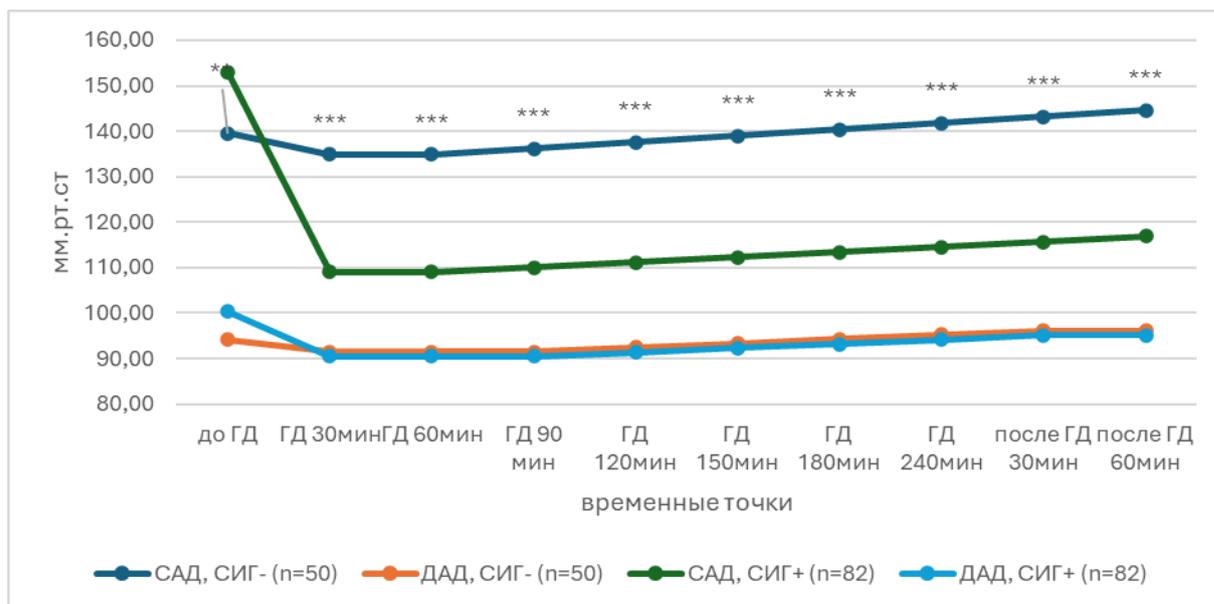


Рис.4.2 Динамика АД у больных ХБП5д в процессе ГД в зависимости от развития СИГ

Клинически СИГ у во всех случаях сопровождался такими симптомами, как тошнота, выраженная слабость. У 8, 5 и 4 больных групп 1,2 и 3, соответственно, отмечалась боль в прекардиальной области (частотное различие между граппами – нд). У 3 больных группы 1 с диабетической этиологией ХБП на фоне немедикаментозной профилактики отмечались симптомы гипогликемии и снижение концентрации глюкозы в крови ниже 3 ммоль/л, что потребовало инфузионной коррекции. Неблагоприятных эффектов инфузии Л-карнитина не отмечалось, однако потребовалось дополнительное время (30 минут) нахождения больных в диализном центре. В группе 3 на фоне преддиализного применения селтранина у 2-х больных отмечалось повышение САД до 180мм.рт.ст. в группах 1 и 2 таких событий не регистрировалось.

Таким образом, настоящее исследование показало, что у больных ХБП5д с риском СИГ применение селтранина перед ГД позволяет уменьшить выраженность снижения АД и достоверно предотвратить развитие СИГ у 39% больных. Немедикаментозная профилактика и однократная инфузия

левокарнитина значимого эффекта на динамику САД и частоту развития СИГ не оказывали.

#### **§4.2 Эффективность 3-х месячного превентивного лечения у больных ХБП5д**

Больные, включенные во второй этап исследования наблюдались в течение 3-х месяцев. При этом в первой группе в междиализном периоде рекомендовалось снижение потребления натрия в диете, что позволяет уменьшить ретенцию воды и ограничить междиализный набор веса. С этой же целью больным с сохраненным резидуальным диурезом рекомендовалось применение малых доз петлевых диуретиков. Также рекомендовалась регулярная динамическая нагрузка, что оказывает противовоспалительный эффект и улучшает функциональное состояние сердечно-сосудистой системы и регулирующих механизмов, в том числе и барорефлекторных зон. В группе 2 дополнительно назначался пероральный приме левокарнитина 2гр в сутки, однократно. В группе 3 – перед каждой процедурой ГД больным перорально применялся селтранин в дозе 100 мг.

Всем больным, включенный в этот этап исследования исходно и в конце 3-го месяца терапии проводилось лабораторно-инструментальное обследование (табл 4.1), на основании результатов которого больные и были классифицированы как имеющие высокий риск СИГ. Анализ отдельных факторов риска показала, что за 3 месяца применения различных превентивных методик во всех группах наблюдения отмечалось достоверное снижение САД ( $p < 0,05$  во всех группах сравнение с исходными данными), концентрации паратгормона ( $p < 0,01$  в группах 1 и 3 и  $p < 0,05$  в группе 2) и концентрации ИЛ-6 ( $p < 0,05$  во всех группах). Абсолютные значение описанных маркеров между группами не отличались.

Помимо маркеров риска СИГ, применение различных превентивных стратегий позволило уменьшить величину ортостатической гипотензии (достоверность динамики в группах 1 и 3 –  $p < 0,05$ ), что свидетельствует о

положительном влиянии модификации образа жизни, рекомендуемой больным в междиализном периоде, на регуляторные механизмы функционирования сердечно-сосудистой системы, в частности барорефлекторный механизм, который у больных ХБП5д нарушается в связи с ремоделированием и кальцинированием сосудистой стенки.

Также во всех группах терапии отмечалось достоверное снижение систолического давления в легочной артерии, что косвенно свидетельствует об оптимизации функционального состояния миокарда левых камер и улучшения функционального состояния легочного сосудистого риска.

ЭКГ в динамике наблюдения показала достоверное уменьшение длительности QRS в группах 2 и 3, что свидетельствует об улучшении электрофизиологических свойств миокарда. Частота встречаемости внутрижелудочковых блокад и нарушений ритма не изменилась.

Таблица 4.1

**Динамика результатов лабораторно-инструментального обследования больных ХБП5д с риском СИГ в зависимости от превентивной тактики (в числителе – данные при первичном обследовании, в знаменателе – через 3 месяца)**

<b>показатель</b>	<b><u>Группа 1</u> (n=28)</b>	<b><u>Группа 2</u> (n=27)</b>	<b><u>Группа 3</u> (n=27)</b>
САД, мм.рт.ст	$\frac{152,96 \pm 3,00}{147,42 \pm 2,91^*}$	$\frac{153,11 \pm 2,85}{147,67 \pm 2,89^*}$	$\frac{154,30 \pm 2,79}{148,08 \pm 2,97^*}$
ДАД, мм.рт.ст	$\frac{92,32 \pm 1,90}{92,50 \pm 1,84}$	$\frac{99,63 \pm 1,92}{98,70 \pm 1,90}$	$\frac{93,70 \pm 2,21}{92,50 \pm 2,02}$
САД ортостаза, мм.рт.ст	$\frac{108,89 \pm 5,95}{111,50 \pm 5,98}$	$\frac{108,70 \pm 5,43}{107,96 \pm 5,20}$	$\frac{114,04 \pm 6,04}{109,58 \pm 4,69}$
ортостат проба, %	$\frac{-28,86 \pm 3,67}{-24,57 \pm 3,66^*}$	$\frac{-28,39 \pm 3,71}{-26,22 \pm 3,64}$	$\frac{-25,87 \pm 3,71}{-24,91 \pm 3,76^*}$
Креатинин, мкмоль/л	$\frac{301,71 \pm 18,54}{298,35 \pm 17,52}$	$\frac{317,52 \pm 19,72}{315,44 \pm 18,42}$	$\frac{308,52 \pm 20,46}{314,00 \pm 20,74}$
общий белок, г/л	$\frac{47,96 \pm 1,77}{47,69 \pm 1,76}$	$\frac{44,70 \pm 1,67}{44,89 \pm 1,54}$	$\frac{47,26 \pm 1,80}{47,04 \pm 1,82}$
Паратгормон, пг/мл	$\frac{371,21 \pm 20,60}{329,22 \pm 20,31}$	$\frac{329,22 \pm 20,31}{331,85 \pm 21,91}$	$\frac{331,85 \pm 21,91}{329,22 \pm 20,31}$

	298,27±14,06**	264,22±14,66*	259,77±13,70*
Кальций, ммоль/л	<u>2,31±0,09</u> 2,31±0,08	<u>2,11±0,11</u> 2,12±0,11	<u>2,21±0,10</u> 2,18±0,10
Фосфор, нг/дл	<u>2,08±0,12</u> 2,10±0,12	<u>2,24±0,12</u> 2,21±0,13	<u>2,18±0,10</u> 2,17±0,10
СРБ, нг/дл	<u>7,14±0,34</u> 6,58±0,26*	<u>7,33±0,43</u> 6,67±0,33*	<u>7,52±0,46</u> 6,96±0,41*
ИЛ-6, пг/мл	<u>8,86±0,41</u> 8,65±0,39	<u>8,19±0,61</u> 7,85±0,54	<u>8,41±0,51</u> 8,08±0,49
Гемоглобин, г/л	<u>90,54±2,47</u> 91,04±2,56	<u>91,26±1,96</u> 91,59±1,91	<u>92,30±2,48</u> 92,42±2,47
Лейкоциты, *10(9)/л	<u>8,94±0,28</u> 8,88±0,23	<u>9,03±0,47</u> 8,91±0,44	<u>8,82±0,27</u> 8,78±0,27
Тромбоциты, *10(9)/л	<u>241,89±14,67</u> 233,38±12,65	<u>200,04±14,35</u> 202,63±14,09	<u>248,19±14,82</u> 249,77±14,18
ЧСС, уд в мин	<u>94,64±2,71</u> 94,38±2,57	<u>97,11±2,48</u> 96,00±2,33	<u>92,52±2,72</u> 91,81±2,70
QRS, мсек	<u>99,11±2,93</u> 97,23±3,24	<u>100,78±3,30</u> 95,00±3,81***	<u>100,00±3,32</u> 96,46±3,58*
иКДО ЛЖ, мл/м2	<u>93,04±4,09</u> 88,50±3,45	<u>94,96±3,07</u> 92,52±2,49	<u>91,26±4,28</u> 86,08±3,06
иММЛЖ, г/м2	<u>106,75±2,58</u> 108,00±2,27	<u>103,56±4,83</u> 103,67±4,80	<u>108,85±3,21</u> 108,23±3,18
ОТС, отн ед	<u>0,35±0,01</u> 0,35±0,01	<u>0,37±0,01</u> 0,37±0,01	<u>0,34±0,01</u> 0,35±0,01
ФВ ЛЖ, %	<u>58,79±1,31</u> 58,65±1,26	<u>56,81±1,22</u> 57,00±1,18	<u>59,52±1,41</u> 59,42±1,33
ИНРС, балл	<u>1,05±0,02</u> 1,04±0,01	<u>1,07±0,02</u> 1,07±0,02	<u>1,06±0,02</u> 1,06±0,02
иЛП, мл/м2	<u>41,93±1,20</u> 41,62±1,22	<u>40,19±1,73</u> 39,63±1,65	<u>40,81±1,38</u> 40,15±1,32
ПЖ, мм	<u>29,89±1,27</u> 28,50±1,18	<u>30,15±1,44</u> 29,19±1,43	<u>28,44±1,38</u> 26,81±1,21
НПВ, мм	<u>20,82±0,76</u> 20,23±0,75	<u>21,04±0,75</u> 20,48±0,77	<u>20,00±0,85</u> 19,62±0,83
РАSP, мм.рт.ст	<u>33,46±1,53</u> 31,96±1,26*	<u>34,89±1,32</u> 33,04±1,05*	<u>34,96±1,62</u> 32,31±1,28*

Примечание: \* - достоверность различия с данными первого обследования.

Количество больных с положительными маркерами между группами наблюдения не отличалось (табл.4.2). Внутри групп за время наблюдения

количество больных с высокой концентрацией паратгормона достоверно снизилось сопоставимо во всех трех группах сравнения. Частота остальных маркеров в группах снижалась недостоверно.

Таблица 4.2

**3-х месячная динамика частоты встречаемости маркеров риска СИГ у больных ХБП5д с бальной оценкой по шкале риска 12 и более на фоне различных превентивных стратегий (в числителе количество больных, в знаменателе относительная доле в группе, %)**

<b>маркер</b>	<b><u>Группа 1</u> (n=28)</b>	<b><u>Группа 2</u> (n=27)</b>	<b><u>Группа 3</u> (n=27)</b>
анурия	<u>10(35,71%)</u> 7(25,00%)	<u>9(33,33%)</u> 6(22,22%)	<u>8(29,63%)</u> 6(22,22%)
САД выше 145мм.рт.ст	<u>18(64,29%)</u> 13(46,43%)	<u>16(59,26%)</u> 13(48,15%)	<u>17(62,97%)</u> 12(44,44%)
Паратгормон, выше 343пг/мл	<u>17(60,71%)</u> 5(17,86%) Хи квадрат =9,70, p<0,01	<u>17(62,96%)</u> 6(22,22%) Хи квадрат =9,24, P<0,01	<u>15(55,56%)</u> 4(14,81%) Хи квадрат =9,34, P<0,01
Фосфор, 2,39 и выше	<u>11(39,29%)</u> 10(35,71%)	<u>13(48,15%)</u> 13(48,15%)	<u>12(44,44%)</u> 11(40,74%)
СРБ, выше 7пг/мл	<u>14(50,00%)</u> 9(32,14%)	<u>15(55,56%)</u> 10(37,04%)	<u>17(62,96%)</u> 12(44,44%)
ИЛ-6, выше 9пг/мл	<u>12(42,86%)</u> 10(35,71%)	<u>9(33,33%)</u> 7(25,93%)	<u>9(33,33%)</u> 6(22,22%)
иММЛЖ, выше 109г/м2	<u>14(50,00%)</u> 15(53,57%)	<u>14(51,85%)</u> 14(51,85%)	<u>17(62,96%)</u> 16(59,26%)
ПЖ, выше 36мм	<u>12(42,86%)</u> 8(28,57%)	<u>13(48,15%)</u> 11(40,74%)	<u>9(33,33%)</u> 5(18,52%)

К концу 3-го месяца наблюдения во всех группах наблюдалось уменьшение частоты встречаемости риска СИГ. Так если в исследование включались только больные с риском СИГ по разработанной шкале (бальная оценка 12 и выше баллов у 100% больных, включенных во 2 этап исследования), то к концу 3-го месяца риск СИГ по разработанной шкале

регистрировался только у 53,09% больных (43 человека). Во всех группах уменьшение частоты встречаемости риска СИГ было достоверным и сопоставимым (рис.4.3). В результате группы не различались между собой по частоте риска СИГ.

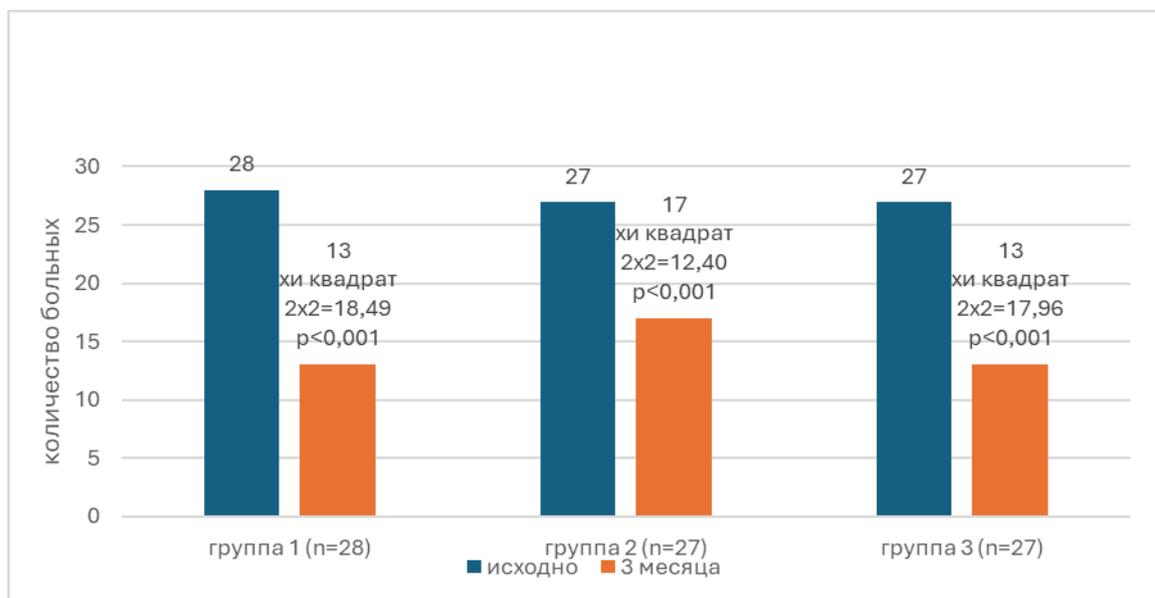


Рис. 4.3 Динамика количества больных с риском СИГ в зависимости от превентивной тактики

Средняя балльная оценка риска СИГ по разработанной шкале достоверно снизилась во всех группах наблюдения, при этом достоверных отличий балльной оценки между группами не отмечалось (рис.4.4).

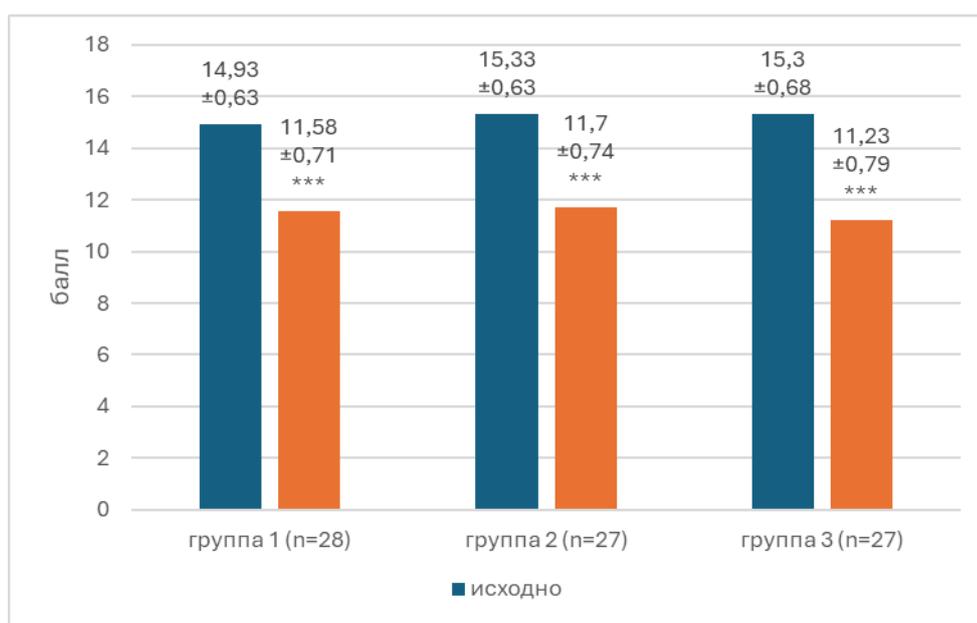


Рисунок 4.4. Динамика бальной оценки риска СИГ у больных ХБП5д в зависимости от превентивной тактики (межгрупповые различия недостоверны в обеих временных точках)

Примечание: \* - достоверность различия с исходными данными. Три знака –  $p < 0,001$ .

Анализ интрадиализной динамики САД у больных ХБП5д на фоне 3-х месячной превентивной терапии показал следующее (рис.4.5): в группах 1 и 2 в течение первого часа ГД достигнуто достоверно более высокое САД по сравнению с показателем, наблюдаемым во время первой процедуры ГД (глава 4.1). Таким образом, в среднем по группам наблюдается следующая закономерность: применение селтрамина (группа 3) оказывает эффект по предотвращению СИГ уже с первого приема, и может быть использован в качестве острой меры профилактики. Его хроническое применение не ассоциировалось с дополнительным положительным эффектом. Модификация образа жизни в междиализном периоде и применение левокарнитина ассоциировались усилением антигипотензивной эффективности к концу 3-го месяца наблюдения и должны быть рекомендованы в качестве постоянной профилактики СИГ.

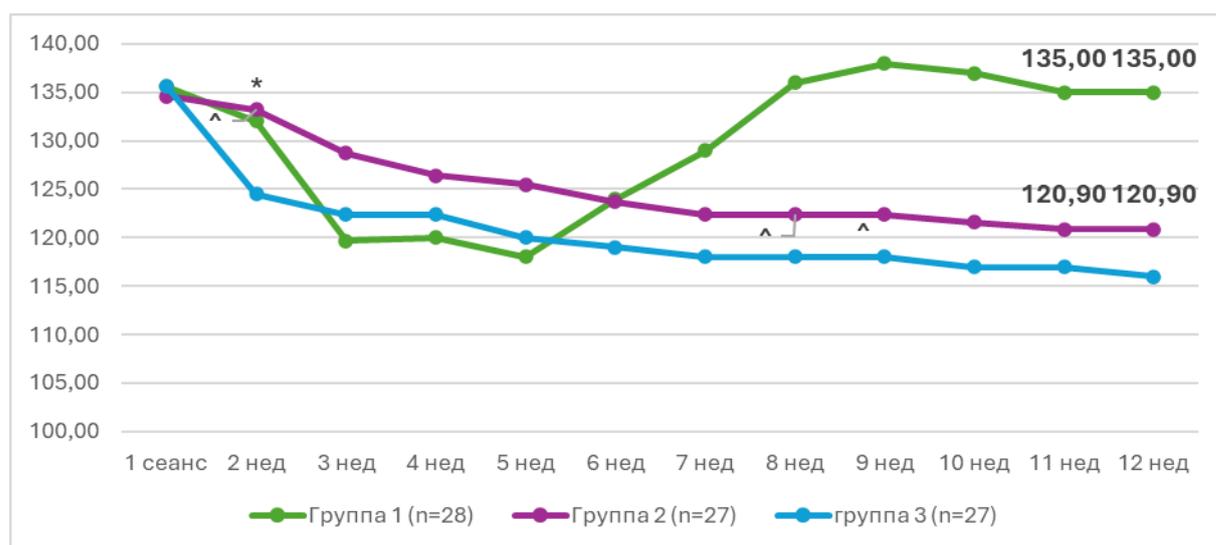


Рис.4.5 Динамика САД в процессе ГД у больных ХБП с риском СИГ в зависимости от превентивной тактики и развития СИГ

Примечание: \* - достоверность различия с показателем группы во время первой процедуры ГД.

Распределение больных в зависимости от развития СИГ показало, что, несмотря на сопоставимые средние значения САД в группах сравнения, в группе 1 подгруппа СИГ+ характеризовалась значительно более низким САД, а СИГ- - значительно более высоким по сравнению с группой 2, что свидетельствует о положительном эффекте левокарнитина как в аспекте профилактики СИГ, так и интрадиализной гипертензии.

Таблица 4.3

**Динамика САД в процессе ГД у больных ХБП с риском СИГ в зависимости от превентивной тактики и развития СИГ**

Временные точки	<u>1 этап СИГ- 1 этап СИГ+</u>	<u>гр1 СИГ- гр 1 СИГ+</u>	<u>гр 2 СИГ- гр 2 СИГ+</u>	<u>гр 3 СИГ- гр 3 СИГ+</u>
0	<u>140,36±5,01</u> 152,88±3,69	<u>148,31±4,20</u> 145,54±4,88	<u>146,90±5,17</u> 148,12±3,78	<u>145,69±4,49</u> 150,46±4,50
30мин	<u>136,45±5,86</u> 109,00±3,54	<u>150,38±2,24*</u> 102,69±4,74	<u>141,50±3,60</u> 120,88±4,01	<u>144,23±2,94</u> 115,38±2,73
60мин	<u>136,45±5,86</u> 109,00±3,54	<u>146,69±2,44</u> 109,23±4,12	<u>141,50±3,43</u> 118,53±3,18	<u>146,08±3,63</u> 115,00±3,12
90мин	<u>137,82±5,92</u> 110,09±3,5	<u>144,38±3,58</u> 108,08±4,15	<u>139,50±3,80</u> 119,41±3,39	<u>144,54±3,45</u> 112,69±3,66
120мин	<u>139,20±5,98</u> 111,19±3,61	<u>146,69±3,19</u> 111,15±4,45	<u>139,50±3,28</u> 118,82±3,49	<u>141,62±4,07</u> 115,00±4,45
150мин	<u>140,59±6,04</u> 112,30±3,64	<u>147,00±3,58</u> 113,46±2,59	<u>139,00±3,41</u> 117,94±3,13	<u>142,38±3,87</u> 111,92±4,55
180мин	<u>142,00±6,10</u> 113,43±3,68	<u>146,38±3,93</u> 113,85±2,29	<u>141,00±3,31</u> 120,29±2,95	<u>142,69±3,42</u> 112,31±4,43
210мин	<u>143,42±6,16</u> 114,56±3,72	<u>147,08±3,50<sup>^</sup></u> 115,00±2,76	<u>140,50±3,19</u> 125,88±3,31*	<u>141,15±2,84</u> 114,62±3,31
после ГД 30мин	<u>144,85±6,22</u> 115,71±3,75	<u>148,85±2,37</u> 113,69±2,96	<u>139,50±3,46</u> 128,24±3,33*	<u>140,00±3,12</u> 122,69±3,31
после ГД 60мин	<u>146,30±6,28</u> 116,86±3,79	<u>147,00±3,49</u> 119,23±2,69	<u>136,50±2,94</u> 128,24±3,19*	<u>142,69±3,61</u> 123,85±3,29

Примечание: & - достоверность между подгруппами СИГ+ и СИГ- ^ - достоверность различия с группой 2, \* - достоверность различия с группой 1 этапа. Один знак –  $p < 0,05$ , два знака –  $p < 0,01$ , три знака –  $p < 0,001$ .

Анализ частоты развития СИГ у больных ХБП5д с риском СИГ в зависимости от профилактической тактики показал следующее (табл.4.3). Однократное применение селтрианина в качестве профилактики у больных ХБП5д в риском СИГ позволяет снизить частоту развития СИГ в 1,67раз ( $p < 0,05$ ). Однократная инфузия левокарнитина и немедикаментозная профилактика не ассоциировались с достоверным снижением частоты СИГ, в результате в группе 3 частота СИГ оказалась достоверно меньшей, по сравнению с группами 1 и 2 ( $p < 0,01$ ).

3-х месячное применение левокарнитина и коррекции междиализного диуреза, диеты и физической нагрузки способствовало значительному снижению частоты СИГ ( $p < 0,05$  в группе 1 и  $p < 0,01$  в группе 2). Регулярное применение селтрианина перед ГД в течение 3-х месяцев не ассоциировалось с усилением эффекта терапии. В результате к концу 3-го месяца терапии во всех группах интервенции частота развития СИГ была сопоставима. В целом в группах интервенции частота СИГ составила 45,57% против 68% без превентивных вмешательств (хи квадрат=3,88,  $p < 0,05$ ).

Таблица 4.4

**Частота развития СИГ у больных ХБП5д с риском СИГ в зависимости групп сравнения**

Группы и временные точки	Группа 1 (n=28)	Группа 2 (n=27)	Группа 3 (n=27)	Хи квадрат 3x2
1-й сеанс ГД (острая профилактика, n=82)	22 (78,57%)	20 (74,07%)	11 (40,74%)	10,18, $p < 0,01$

Хи квадрат 2x2 с группой «1 этап с риском СИГ»	0,84	0,32	3,96, p<0,05	
3 месяца (хроническая профилактика, n=82)	14 (50%)	10 (37,04)	13 (50%)	1,20
Хи квадрат 2x2 с 1-м сеансом ГД	4,89, p<0,05	7,58, p<0,01	0,55	
Хи квадрат 2x2 с группой «1 этап с риском СИГ»	1,79	5,06, p<0,05	1,79	

Описанная в этой главе динамика САД отмечалась во время последнего сеанса ГД за 3-х месячный период наблюдения. Всего больным группы 1 за время наблюдения было проведено 806 сеансов ГД, из которых СИГ отмечалась в 50,0%, больным 2 группы – 756 сеансов с СИГ в 35,45%, больным 3 группы – 754 сеанса, с СИГ в 46,95% (хи квадрат 3x2=36,76, p<0,001, рис.4.6).

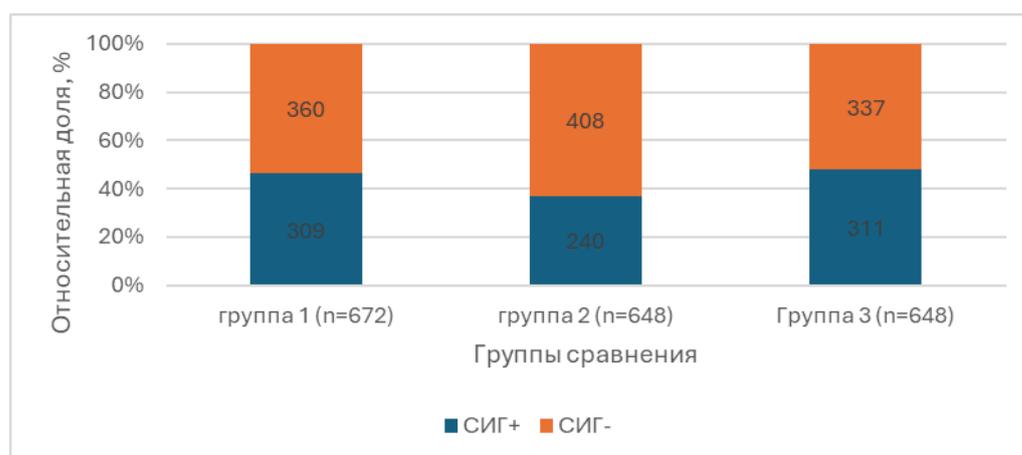


Рис 4.6 Доля сеансов ГД, осложненный СИГ, в зависимости от превентивной тактики

Таким образом, настоящее исследование показало, что применение всех предлагаемых превентивных методик позволяет улучшить прогноз больных ХБП5д в аспекте риска СИГ.

## Глава-5. Алгоритм профилактики СИГ у больных ХБП5Д

На основании результатов проведенного исследования был разработан превентивный алгоритм, направленный на выбор тактики, позволяющей эффективно и безопасно снизить риск развития СИГ у больных ХБП 5д.



Рис. 5.1 Алгоритм профилактики СИГ у больных ХБП5Д

Предлагаемый алгоритм основан на регулярном (не реже ежеквартального) определении риска СИГ. Для этого рекомендуется использовать разработанную в ходе исследования шкалу риска СИГ. Для удобства использования предлагаем программу расчета бальной оценки риска. Если бальная оценка ниже 12 баллов, риск СИГ классифицируется как низкий и больному дается рекомендация по модификации образа жизни: так, в междиализном периоде назначается диета, направленная на нормализацию метаболического статуса и ограничение приема натрия с целью уменьшения ретенции жидкости. Также рекомендуется контролировать объем потребляемой жидкости и объем остаточного диуреза, по необходимости – включать в схему базисной терапии малые дозы петлевых диуретиков. Уменьшение набора жидкости в междиализный период приводит к уменьшению необходимого времени ультрафильтрации и объема удаляемой

во время ГД жидкости. Таким образом ГД становится более физиологичным. Обязательной рекомендацией также является регулярная динамическая физическая нагрузка умеренной интенсивности, что не только улучшает адаптивные возможности сердечно-сосудистой системы, но и оказывает положительный метаболический и противовоспалительный эффект. Это универсальные рекомендации, которые позволяют избежать риска развития СИГ и уменьшить риск многих неблагоприятных эффектов, ассоциирующихся с нефизиологической природой ГД.

Больным, у которых бальная оценка по шкале риска ГД составляет 12 баллов и выше, помимо вышеперечисленных рекомендаций, в схему терапии вводится левокарнитин перорально 2гр в сутки, однократно, перед нагрузкой и после еды. Перед диализом рекомендуется прием селтранина в дозе 5мг (перорально), а во время ГД – избегать приема пищи, чтобы избежать перераспределительной СИГ. Во время диализа рекомендуется мониторирование АД каждые 30 минут и в случае снижения САД на 20мм рт.ст и более или до 90мм.рт.ст и ниже – дополнительно принять 5мг селтранина.

Применение описанного алгоритма позволяет снизить риск СИГ в 1,5 раза, а также уменьшить выраженность девиации САД в процессе ГД (как гипо-, так и гипертензии). Учитывая, что СИГ является фактором риска смертности больных ХБП5д, кардиологических и других событий, госпитализаций, а также снижает качество жизни, применение описанного алгоритма позволит сократить частоту неблагоприятных событий и уменьшить медицинское и финансовое бремя, связанное с ХБП, на индивидуальном, общественном и государственном уровнях.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Распространенность ХБП5д увеличивается в современном мире, в частности в связи с развитием медицинских технологий и увеличением продолжительности жизни. Все больше больных ХБП доживают до терминальной стадии, когда применяется заместительная терапия. Однако, несмотря на все достижения современной медицины, почечно-заместительная терапия и, в том числе гемодиализ остаются контрфизиологичными [1].

Нефизиологичность ГД обусловлена множеством факторов:

- 1) периодическая природа замещения функции почек, то есть приходится удалять большой объем жидкости каждые 2-4 дня в течение 3-4 часов;
- 2) использование синтетической биомембраны и диализного раствора;
- 3) неполное замещение выделительной функции, что выражается удалением в процессе диализа только мелких и средних молекул;
- 4) неполное замещение других функций почек, в частности гормональной и функции юкстагломерулярного аппарата;
- 5) наличие артериовенозной фистулы, что приводит к формированию ХСН с высоким сердечным выбросом [203, 244,250].

Нефизиологичность гемодиализа приводит к риску развития осложнений. В частности, одномоментное удаление большого объема жидкости приводит к перераспределению жидкости в сосудах и межклеточном пространстве [10,12]. Что сопровождается резким снижением АД. У здоровых людей в случае внезапного снижения ОЦК активируются барорецепторы в сосудах, что сопровождается периферическим вазоспазмом, централизацией кровотока и поддержанием центрального давления на уровне, достаточном для перфузии жизненно важных органов [67, 94].

У больных ХБП вследствие нарушения почечного клиренса мелких и средних молекул, нарушается выделение паратгормона. Увеличение его концентрации в крови приводит к остеопорозу и нарушению костноминерального обмена [26]. В крови увеличивается концентрация

фосфора, что ассоциируется с внекостной оссификацией и ремоделированием сосудистой стенки [216,241]. Ремоделирование барорефлекторных зон приводит к нарушению этого механизма, в результате гипотензия, развившаяся при резком уменьшении ОЦК, становится стойкой и патологической [71,24,119,196,230]. Такая гипотония сопровождается клинической симптоматикой: головокружением и пресинкопальным состоянием, снижение постурального тонуса [162,225] и нарушением когнитивных способностей в связи с церебральной гипоперфузией; болью за грудиной и аритмией сердца вследствие уменьшения венозного возврата крови к сердцу, уменьшению преднагрузки, снижению сердечного выброса, миокардиальной гипоперфузии [86, 90,91,95,117,174].

СИГ отягощается метаболическими нарушениями, свойственными ХБП – саркопенией, гипопроотеинемией, нарушением липидного обмена в связи с гипопроотеинемией [98,100,155]. Гипопроотеинемия является еще одним механизмом, препятствующим нормализации сосудистого тонуса. Также анемия, которая является осложнением исчезновения гормональной функции почек по выработке эритропоэтина, а также уменьшения способности почек вырабатывать гипоксия индуцируемый фактор [8,63]. Кроме того, анемия у больных ХБП5д может быть связана с механическим гемолизом эритроцитов в высокоскоростном турбулентном потоке в АВ фистуле и при контакте с мембраной диализатора. Дополнительным фактором, способствующим гемолизу является дисметаболически ассоциированное нарушение структурно-функционального состояния мембран клеток крови в связи с повреждением липидного бислоя свободными радикалами в условиях гипоксии, что делает клеточную мембрану хрупкой и малоэластичной [82,163].

Нефросклероз, который является патоморфологическим субстратом ХБП, ассоциируется с ишемией почечных клубочков, в том числе юкстагломерулярных. Результатом является активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, что дополнительно вносит вклад в ремоделирование

сердечно-сосудистой системы и нарушает функционирование регуляторных механизмов и снижает резервные возможности ССС [16,22].

Еще одним механизмом, который вносит значительный вклад в становление и резистентность СИГ служит системная воспалительная реакция [239,188]. Ее активность обусловлена как собственно этиологическим фактором, лежащим в основе ХБП, так и контактным воспалением, которое развивается в ответ на активацию лейкоцитов и тромбоцитов при контакте с мембраной диализатора. Активация системного воспаления ассоциируется с активацией макрофагальной NO-синтазой и гиперсекрецией оксида азота, являющегося самым мощным вазорелаксирующим агентом [175, 246, 257]. Эндотоксемия, которая характерна для ХБП также способствует персистенции воспаления [7,51, 159,163].

СИГ как осложнение ГД увеличивает риск развития конечных точек, таких как смертность, кардиоваскулярные события, госпитализации [1,65, 89, 96, 103,166]. Кроме того, отдаленными последствиями СИГ может служить снижение когнитивных функций [61] и различные клинические варианты цефалгии [204] и дисциркуляторной энцефалопатии [101,141].

По данным литературных источников, частота СИГ может достигать до 55% (20-30%). При этом до 17% всех СИГ могут быть резистентными и требовать неотложной помощи [154,168,198].

Настоящее исследование предпринято с целью изучить на модели Узбекистана частоту развития СИГ, определить маркеры риска СИГ, создать модель предикции риска и алгоритм превентивных мероприятий. При этом необходимо учитывать социальную и финансовую сторону проблемы, тот факт, что программный ГД – это хроническая регулярная потенциально пожизненно применяемая процедура, которая должна проводиться в условиях территориальной доступности. Поэтому маркеры СИГ, пригодные для использования в предикторной модели должны быть доступны в финансовом и техническом плане.

С целью определения частоты развития СИГ и маркеров риска в ходе настоящего исследования были рандомно обследованы перед сеансом ГД с последующим интрадиализным мониторингом АД 50 больных ХБП5д, средний возраст составил  $43,42 \pm 1,97$  лет, стаж ГД составил  $5,90 \pm 0,57$  мес. Обследование включало лабораторные анализы – маркеры остеопороза, маркеры системного воспаления, маркеры гемопоэза; и инструментальные исследования – ЭКГ и ЭхоКГ.

В ходе первого этапа обследования подтвердились положения о нарушении костно-минерального обмена, активации системного воспаления и депрессии гемопоэза, а также структурно-функциональном ремоделировании сердечно-сосудистой системы у больных ХБП5д [184].

Из 50 больных, включенных в первый этап исследования у 17 человек развилась СИГ, таким образом, частота СИГ в настоящем исследовании составила 34%. Ретроспективно сравнительный анализ позволил выявить маркеры, ассоциирующиеся с СИГ. Как и предполагалось на основании теоретических выкладок, маркерами, ассоциирующимися с риском СИГ оказались: маркеры активности гиперпаратиреоза и остеопороза, системного воспаления (СРБ, ИЛ-6), параметры ремоделирования миокарда – иММЛЖ и ПЖ, анурия и высокое преддиализное САД. По поводу анурии объяснением его роли как предрасполагающего фактора является то, что у больных с анурией междиализная задержка жидкости является более выраженной, чем если бы сохранялся остаточный диурез, что приводит к слишком резкому снижению ОЦК в процессе ультрафильтрации. Высокое преддиализное САД отражает нарушение регуляторных механизмов функционирования ССС, что является одним из доказательств нарушения барорефлекторной регуляции [29,30,32,34].

Интересно, что результат преддиализной ортостатической пробы в настоящем исследовании не коррелировал с риском СИГ, что может служить доказательством большего вклада других механизмов в формирование СИГ (системного воспаления и ремоделирования сосудистой стенки с увеличением

ее жесткости и снижением эластичности). Также не обнаружено связи риска СИГ и характеристик АВ фистулы.

На основании полученных данных о различии больных ХБП5д у которых развивается и не развивается СИГ были выделены маркеры риска СИГ и определена их «ценность», то есть величина, на которую при наличии маркера увеличивается риск СИГ. Таким образом была составлена шкала риска СИГ, включающая 8 маркеров: 2 маркера, свидетельствующих о состоянии костно-минерального обмена, 2 – об активности системного воспаления, 2 – о ремоделировании миокарда и 2 – о преддиализном клиническом статусе. Для удобства использования Шкалы нами была разработана компьютерная программа, подсчитывающая риск развития СИГ (высокий/низкий). Оценка информативности разработанной шкалы показала, что при 100% чувствительности специфичность составила 75,76% и диагностическая ценность – 78%.

Во второй этап исследования были включены только больные, у которых согласно разработанной шкале диагностирован высокий риск СИГ. Больные были случайным образом распределены на 3 группы, в каждой из которых оценивалась различная превентивная тактика. Этот этап исследования включал 2 шага: первый шаг оценивал эффект однократного применения превентивных мероприятий на риск СИГ во время предстоящего сеанса ГД. Вторым шагом включал оценку эффективности 2-х месячного применения профилактических методов.

В первой группе больных использовались методы модификации образа жизни в междиализный период – диета, физическая нагрузка, стимулирование диуреза. Указанные мероприятия работают в 2-х направлениях. 1) Уменьшение потребления натрия и воды и стимулирование диуреза способствует меньшей ретенции жидкости и меньшему набору веса в междиализный период [57, 179]. Меньший набор веса обуславливает меньшую скорость ультрафильтрации и меньшую выраженность снижения ОЦК и гиповолемии во время ГД. Таким

образом, риск перераспределительной СИГ снижается. Это один из описанных в литературе подходов к профилактике СИГ [23,52]. 2) Диета с исключением легкоусвояемых углеводов и регулярная физическая нагрузка оказывают противовоспалительный эффект и снижают активность центрального звена симпатoadренальной системы, что способствует нормализации регуляторных механизмов ССС.

Также к немедикаментозным методикам относится интрадиализная пищевая депривация. Прием пищи во время ГД, особенно углеводистой пищи способствует перераспределению крови в сосуды брюшной полости, что на фоне снижения ОЦК усиливает перераспределительный механизм формирования СИГ [221]. Пищевая депривация способствует сохранению функционирующего механизма централизации кровообращения [36,45, 47,192].

В нашем исследовании, как и в работах других авторов показано, что такие немедикаментозные мероприятия являются эффективными в аспекте профилактики СИГ при условии их хронического применения. Острый эффект был незначительным.

В группе 2 также применялись немедикаментозные мероприятия, но основным профилактическим средством было применение левокарнитина. В качестве острой меры использовалась одномоментная инфузия перед сеансом ГД, в качестве хронического метода – ежедневный пероральный прием.

Левокарнитин – аминокислота, которая участвует в переносе длинноцепочечных жирных кислот в митохондрии. Это необходимый элемент митохондриального обмена в клетках, которые используют в качестве энергетического субстрата жирные кислоты. Левокарнитин синтезируется в почках и поглощается с пищей. У больных ХБП оба источника левокарнитина функционально недостаточны, кроме того, ГД ассоциируется с потерей левокарнитина через диализную мембрану [68]. У больных ХБП5д обнаружено состояние патологического хронического дефицита левокарнитина [134, 135,

191,205], что ассоциируется с СИГ, мышечными судорогами, физической слабостью, сердечной недостаточностью [41,128].

В настоящем исследовании острое применение левокарнитина не продемонстрировало достоверно профилактического эффекта в аспекте риска развития СИГ. Однако, хронический прием ассоциировался с достоверным уменьшением риска исследуемого осложнения. При этом динамика АД показала, что даже у больных, у которых СИГ развилась, достигнутый уровень САД был менее выражен по сравнению с данными других групп. Одновременно у больных, у которых СИГ не развилась прием левокарнитина ассоциировался с ограничением гипертензионной реакции. Таким образом, применение левокарнитина в течение 3-х месяцев оказывало достоверный положительный эффект на регулирующие механизмы ССС и способствовало уменьшению риска развития СИГ и ее выраженности. Положительный эффект левокарнитина в аспекте профилактики СИГ отмечен и другими авторами [104,106, 147,237].

В группе 3 кроме немедикаментозных методик в качестве превентивной меры применялся преддиализный пероральный прием селтрианина. Селтрианин – антидепрессант из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС)

В настоящем исследовании острый прием селтрианина ассоциировался с достоверным снижением риска СИГ на 39%. Схожие результаты получены и другими авторами [59, 185]. Кроме того, на фоне селтрианина максимум снижения АД сместился с первого часа ГД до вторую половину, что, вероятно, объясняется окончанием эффекта препарата (макс концентрация в плазме через 1-2 часа после приема, время полувыведения – 3-4 часа). Хронический прием препарата не показал усиления эффекта, то есть тот эффект на снижение риска развития СИГ был стабильным при каждом приеме препарата без кумулятивных эффектов.

Таким образом, настоящее исследование показало, что применение различных вариантов превентивной тактики является эффективным, каждый вариант продемонстрировал свои особенности и профиль эффектов позволяет успешно сочетать между собой все три тактики.

На основании результатов исследования был разработан алгоритм ведения больных ХБП5д, направленный на профилактику развитию СИГ. Применение разработанного алгоритма позволит уменьшить риск развития СИГ, что должно ассоциироваться с уменьшением риска развития неблагоприятных конечных точек – смертности, кардиоваскулярных событий, госпитализации, что будет оказывать благоприятный медицинский, социальный и экономический эффект.

Направлением для будущих исследований должно являться изучение эффективности более длительного применения превентивных препаратов, в частности селтранина и левокарнитина, а также выделение отдельных групп больных, которым будет определена таргетная превентивная тактика.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

- 1 Бикбов БТ, Томилина НА. Состояние заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998-2007 гг. (Аналитический отчет по данным Российского регистра заместительной почечной терапии). Нефрология и диализ 2009; 3: 144–233
- 2 Гусев Е.Ю., Черешнев В.А., Юрченко Л.Н. Системное воспаление с позиции теории типового патологического процесса // Цитокины и воспаление. - 2007. -№4. -С. 9-21.
- 3 Гусев Е.Ю., Юрченко Л.Н., Черешнев В.А. и др. Методология изучения системного воспаления // Цитокины и воспаление. - 2008. -№1. -С. 15-23.
- 4 Джон Т. Даугирдас (ред.). Пер. с англ. А.Ю. Денисов, В.Ю. Шило. Руководство по диализу. М.; 2003. 172 с.
- 5 Драчев И.Ю. , Шило В.Ю. , Джулай Г.С. Новый подход в профилактике и коррекции интрадиализной гипотензии у больных на программном гемодиализе// ТРАНСПЛАНТОЛОГИЯ 4'2018 том 10, стр. 298-307
- 6 Драчев И.Ю., Джулай Г.С., Шило В.Ю. Выживаемость пациентов в зависимости от значений преддиализного пульсового давления и его вариаций в ходе процедуры гемодиализа в 5-летнем когортном исследовании. Врач-аспирант. 2018;86(1):26–36.
- 7 Ермоленко В. М., Михайлова Н. А., Батэрдэнэ С. Уремический синдром и уремические токсины (обзор литературы) // Нефрология и диализ. 2008. № 3. С. 182-192.
- 8 Захарова Е. В. Объединенный конгресс «Нефрология и диализ сегодня» (Новосибирск 5-17 сентября 2003 г.) // Нефрология и диализ. 2003. Т. 5, № 4. С. 411-413.
- 9 Ильин А. П., Богоявленский В. Ф., Газизов Р. М. и др. Артериальная гипотензия у пациентов с терминальной стадией ХПН во время программного гемодиализа // Казан. мед. жур. 2002. № 1. С. 44-47.
- 10 Корнеева С. П. Лечение больных хронической почечной недостаточностью с высоким риском развития интрадиализной гипотензии // Современные медицинские технологии (Украина). 2009. № 1. С. 82-86.

- 11 Малкоч А. В., Майданник В. Г., Курбанова Э. Г. Физиологическая роль оксида азота в организме (ч. 1) // Нефрология и диализ. 2000. Т. 2, № 1-2. С. 69-75.
- 12 Милованов Ю. С., Милованова Л. Ю., Лысенко Л. В. Протеинурия и нефротический синдром // Мед. вестник. 2009. № 7. С. 9-10.
- 13 Милованова Л. Ю., Николаев А. Ю., Сафонов В. В. и др. Интрадиализная гипотония: ее причины и последствия // Тер. архив. 2003. № 6. С. 50-53.
- 14 Михайлова Н. Б., Кетлинский С. А., Симбирцев А. С. и др. Беталейкин (rhIL-1) как протектор гемопоэза при интенсивной полихимиотерапии // Цитокины и воспаление. 2003. Т. 2, № 2. С. 28-31.
- 15 Николаев А. Ю., Милованов Ю. С. Лечение почечной недостаточности: руководство для врачей. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 1999. С. 363.
- 16 Руководство по нефрологии / под ред. Р. В. Шрайера; пер. с англ. под ред. Н. А. Мухина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 560 с.
- 17 Сомова Л. М., Плеханова Н. Г. Оксид азота как медиатор воспаления // Вестник ДВО РАН. 2006. № 2. С. 77-80.
- 18 Стецюк ЕА. Натрий в диализате. В: Стецюк ЕА, Лашутин СВ, Чупрасов ВБ, ред. Диализный альманах. Элби-СПб, СПб., 2005; 100–106
- 19 Стецюк ЕА. Теория гемодиализа. В: Мазо ЕБ, ред. Основы гемодиализа. Гэотар-Мед, М., 2001; 4–21
- 20 Строков АГ, Терехов ВА, Гаврилин ВА и др. Интрадиализная артериальная гипотензия и ее профилактика при помощи мониторинга относительного объема крови. Нефрология и диализ 2010; 4: 250–254
- 21 Строков АГ, Терехов ВА. Показатель относительного объема крови у пациентов на программном гемодиализе. Нефрология и диализ 2010; 2: 101–105
- 22 Суворов АВ, Зубеева ГН, Сулова ОА и др. Особенности артериальной гипертензии у пациентов с терминальной хронической почечной недостаточностью в додиализном и диализном периодах. Мед альманах 2010; 4: 249–251

- 23 Терехов ВА, Строков АГ. Показатель относительного объема крови как средство профилактики артериальной гипотензии в ходе гемодиализа. Вестн трансплантологии и искусственных органов 2010; 3: 101–105
- 24 Тронина О.А., Эттингер О.А., Гендлин Г.Е. и др. Сравнение показателей гемодинамики и эластических свойств сосудов у пациентов на программном гемодиализе (ПГД) и после аллотрансплантации почки (АТП). Нефрология и диализ. 2005;7(3):343– 344.
- 25 Фрейндлин И. С. Иммунная система и ее дефекты: руководство для врачей. СПб.: НТФФ «Полисан», 1998. 113 с.
- 26 Хорошилов СЕ, Никитин АВ, Очеченко ТЮ. Опыт лечения тяжелых нарушений фосфорно-кальциевого обмена при терминальной почечной недостаточности с использованием цинакалцета. Леч Врач 2010; 1: 69–74
- 27 Черний В. И., Нестеренко А. Н. Нарушения иммунитета при критических состояниях. Особенности диагностики // Внутренняя медицина (Украина). 2007. № 3 (3). С. 25-39.
- 28 Чупрасов В. Б. Программный гемодиализ. СПб.: Фолиант, 2001. 256 с.
- 29 Шило В.Ю., Драчев И.Ю. Влияние показателей пред и постдиализного артериального давления и его вариаций в ходе процедуры гемодиализа на выживаемость пациентов в 5-летнем когортном исследовании в условиях реальной клинической практики. Клиническая нефрология. 2017;(3):14–22.
- 30 Шишкин А. Н. , Федорова Ю. Ю. Современные представления об этиологии и патогенезе интрадиализной гипотонии (обзор литературы). Вестник СПбГУ. Сер. 11. 2012. Вып. 3
- 31 Шишкин А. Н. Современные проблемы уремической кардиопатии // Нефрология. 2003. Т. 7, № 1. С. 14-20.
- 32 Шишкин А.Н., Федорова Ю.Ю. Интрадиализная гипотония: факторы, ассоциированные с процедурой гемодиализа. Нефрология. 2012;16(2):64-68.
- 33 Шутов А. М., Мастыков В. Э., Едигарова О. М. Диастолическая дисфункция и интрадиализная гипотензия // Нефрология и диализ. 2003. Т. 5, № 2. С. 156-160.

- 34 Agarwal R. Treating hypertension in hemodialysis improves symptoms seemingly related to volume excess. *Nephrol Dial Transplant* 2016; 31:142.
- 35 Agarwal R. How can we prevent intradialytic hypotension? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2012; 21: 593–599
- 36 Agarwal R., Georgianos P. Feeding during dialysis—risks and uncertainties//*Nephrol Dial Transplant*. 2018 Jun; 33(6): 917–922.
- 37 Aguilera A, Codoceo R, Bajo MA et al. Helicobacter pylori infection: A new cause of anorexia in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 2001; 21 (3): S152-S156
- 38 Alappan R, Cruz D, Abu-Alfa AK, et al. Treatment of Severe Intradialytic Hypotension With the Addition of High Dialysate Calcium Concentration to Midodrine and/or Cool Dialysate. *Am J Kidney Dis* 2001; 37:294.
- 39 Allon M, Depner TA, Radeva M et al. Impact of dialysis dose and membrane on infection-related hospitalization and death: Results of the HEMO Study. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14 (7): 1863-1870
- 40 Amman K., Rychlik I., Miltenberger-Milteny G. et al. Left ventricular hypertrophy in renal failure // *Kidney Int*. 1998. Vol. 54. P. 78-85.
- 41 Arzhan S, Roumelioti ME, Unruh ML. Itch and Ache on Dialysis: New Approaches to Manage Uremic Pruritus and Restless Legs. *Blood Purif* 2020; 49:222.
- 42 Assimon MM, Flythe JE. Definitions of intradialytic hypotension. *Semin Dial* 2017; 30:464.
- 43 Assimon MM, Flythe JE.. Intradialytic blood pressure abnormalities: the highs, the lows and all that lies between. *Am J Nephrol* 2015; 42: 337–350
- 44 Assimon MM, Wenger JB, Wang L, Flythe JE. Ultrafiltration Rate and Mortality in Maintenance Hemodialysis Patients. *Am J Kidney Dis* 2016; 68:911.
- 45 Avci M, Arikan F. The effect of food intake during hemodialysis on blood pressure: A nonrandomized experimental trial. *Ther Apher Dial* 2023; 27:661.
- 46 Aybal Kutlugün A, Erdem Y, Okutucu S, et al. Effects of lowering dialysate sodium on flow-mediated dilatation in patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26:3678.

- 47 Barakat MM, Nawab ZM, Yu AW, et al. Hemodynamic effects of intradialytic food ingestion and the effects of caffeine. *J Am Soc Nephrol* 1993; 3:1813.
- 48 Barnas MG, Boer WH, Koomans HA. Hemodynamic patterns and spectral analysis of heart rate variability during dialysis hypotension. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10:2577.
- 49 Basile C, Pisano A, Lisi P, et al. High versus low dialysate sodium concentration in chronic haemodialysis patients: a systematic review of 23 studies. *Nephrol Dial Transplant* 2016; 31:548.
- 50 Basile C, Vernaglione L, Di Iorio B, et al. Development and validation of bioimpedance analysis prediction equations for dry weight in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2:675.
- 51 Bayes B, Pastor MC, Bonal J et al. Homocysteine, Creactive protein, lipid peroxidation and mortality in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18 (1): 106-112
- 52 Bégin V, Déziel C, Madore F. Biofeedback regulation of ultrafiltration and dialysate conductivity for the prevention of hypotension during hemodialysis. *ASAIO J* 2002; 48:312.
- 53 Benaroya M, Iliescu EA.. Oral intake during hemodialysis: is there an association with intradialytic hypotension? *Hemodial Int* 2008; 12: 62–65
- 54 Benner D, Burgess M, Stasios M. et al. In-center nutrition practices of clinics within a large hemodialysis provider in the United States. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016; 11: 770–775
- 55 Bergamini S., Vandelli L., Bellei E. et al. Relationship of asymmetric dimethylarginine to hemodialysis hypotension // Nitric Oxide. 2004. Vol. 11 (3). P. 273-278.
- 56 Borzou SR, Mahdipour F, Oshvandi K. et al. Effect of mealtime during hemodialysis on patients' complications. *J Caring Sci* 2016; 5: 277–286
- 57 Bragg-Gresham JL, Fissell RB, Mason NA, et al. Diuretic use, residual renal function, and mortality among hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Pattern Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis* 2007; 49:426.
- 58 Brennan JM, Ronan A, Goonewardena S, et al. Handcarried ultrasound measurement of the inferior vena cava for assessment of intravascular volume status in the outpatient hemodialysis clinic. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1:749.

- 59 Brunelli SM, Cohen DE, Marlowe G, Van Wyck D. The Impact of Midodrine on Outcomes in Patients with Intradialytic Hypotension. *Am J Nephrol* 2018; 48:381.
- 60 Burton J.O., Jefferies H.J., Selby N.M., McIntyre C.W. Hemodialysis-induced cardiac injury: determinants and associated outcomes. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2009;4(5):914–920. PMID:19357245 DOI:10.2215/CJN.03900808
- 61 Caglar K, Fedje L, Dimmitt R. et al. Therapeutic effects of oral nutritional supplementation during hemodialysis. *Kidney Int* 2002; 62: 1054–1059
- 62 Caglar K, Peng Y, Pupim LB et al. Inflammatory signals associated with hemodialysis. *Kidney Int* 2002; 62 (4): 1408 1416
- 63 Campos I, Chan L, Zhang H, et al. Intradialytic Hypoxemia in Chronic Hemodialysis Patients. *Blood Purif* 2016; 41:177.
- 64 Cedeño S, Desco M, Aleman Y, et al. Intradialytic hypotension and relationship with cognitive function and brain morphometry. *Clin Kidney J* 2021; 14:1156.
- 65 Chang T.I., Friedman G.D., Cheung A.K., et al. Systolic blood pressure and mortality in prevalent hemodialysis patients in the HEMO study. *J. Hum. Hypertens.* 2011;25(2):98–105. PMID:20410919 DOI:10.1038/jhh.2010.42
- 66 Chang T.I., Paik J., Greene T., Desai M., et al. Intradialytic hypotension and vascular access thrombosis. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2011;22(8):1526–1533. PMID:21803971 DOI:10.1681/ASN.2010101119
- 67 Chazot C, Vo-Van C, Lorriaux C, et al. Even a Moderate Fluid Removal Rate during Individualised Haemodialysis Session Times Is Associated with Decreased Patient Survival. *Blood Purif* 2017; 44:89.
- 68 Chewcharat A, Chewcharat P, Liu W, Cellini J, Phipps EA, Melendez Young JA, et al. (2022) The effect of levocarnitine supplementation on dialysis-related hypotension: A systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis. *PLoS ONE* 17(7): e0271307. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0271307>
- 69 Coli U, Landini S, Lucatello S, et al. Cold as cardiovascular stabilizing factor in hemodialysis: hemodynamic evaluation. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1983; 29:71.

- 70 Conti FF, Brito Jde O, Bernardes N, et al. Cardiovascular autonomic dysfunction and oxidative stress induced by fructose overload in an experimental model of hypertension and menopause. *BMC Cardiovasc Disord* 2014; 14:185.
- 71 Converse RL Jr, Jacobsen TN, Jost CM, et al. Paradoxical withdrawal of reflex vasoconstriction as a cause of hemodialysis-induced hypotension. *J Clin Invest* 1992; 90:1657.
- 72 Coskun C, Kural A, Doventas Y et al. Hemodialysis and protein oxidation products. *Ann NY Acad Sci* 2007; 1100: 404-408
- 73 Cruz DN, Mahnensmith RL, Brickel HM, Perazella MA. Midodrine and cool dialysate are effective therapies for symptomatic intradialytic hypotension. *Am J Kidney Dis* 1999; 33:920.
- 74 Daul AE, Wang XL, Michel MC, Brodde OE. Arterial hypotension in chronic hemodialyzed patients. *Kidney Int* 1987; 32:728.
- 75 Davenport A, Cox C, Thuraishingham R, PanThames Renal Audit Group. The importance of dialysate sodium concentration in determining interdialytic weight gains in chronic hemodialysis patients: the PanThames Renal Audit. *Int J Artif Organs* 2008; 31:411.
- 76 de Paula FM, Peixoto AJ, Pinto LV, et al. Clinical consequences of an individualized dialysate sodium prescription in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2004; 66:1232.
- 77 Déziel C, Bouchard J, Zellweger M, Madore F. Impact of hemocontrol on hypertension, nursing interventions, and quality of life: a randomized, controlled trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2:661.
- 78 Dheenan S, Venkatesan J, Grubb BP, Henrich WL. Effect of sertraline hydrochloride on dialysis hypotension. *Am J Kidney Dis* 1998; 31:624.
- 79 Don BR, Kaysen GA. Assessment of inflammation and nutrition in patients with end-stage renal disease. *J Nephrol* 2000; 13 (4): 249-259
- 80 Donauer J, Kölblin D, Bek M, et al. Ultrafiltration profiling and measurement of relative blood volume as strategies to reduce hemodialysis-related side effects. *Am J Kidney Dis* 2000; 36:115.
- 81 Donauer J, Schweiger C, Rumberger B, et al. Reduction of hypotensive side effects during online-haemodiafiltration and low temperature haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18:1616.
- 82 Duffy R, Tomashek K, Spangenberg M, et al. Multistate outbreak of hemolysis in hemodialysis patients traced to faulty blood tubing sets. *Kidney Int* 2000; 57:1668.

- 83 Elemshaty A, Sayed-Ahmed N, Mesbah A, Nassar MK. Could cooling dialysate improve inflammatory and nutritional status of hemodialysis patients? *BMC Nephrol* 2023; 24:255.
- 84 Emili S, Black NA, Paul RV, et al. A protocol-based treatment for intradialytic hypotension in hospitalized hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1999; 33:1107.
- 85 Ettema EM, Zitteema D, Kuipers J, et al. Dialysis hypotension: a role for inadequate increase in arginine vasopressin levels? A systematic literature review and meta-analysis. *Am J Nephrol* 2014; 39:100.
- 86 Ewing DJ, Winney R. Autonomic function in patients with chronic renal failure on intermittent haemodialysis. *Nephron* 1975; 15:424.
- 87 Fisher U. M., Schindler R., Brixus K. et al. Extracorporeal circulation activates endothelial nitric oxide synthase in erythrocytes // *Ann. Thorac. Surg.* 2007. Vol. 84. P. 2000-2003.
- 88 Flynn JJ 3rd, Mitchell MC, Caruso FS, McElligott MA. Midodrine treatment for patients with hemodialysis hypotension. *Clin Nephrol* 1996; 45:261.
- 89 Flythe J.E., Xue H., Lynch K.E., et al. Association of mortality risk with various definitions of intradialytic hypotension. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2015;26(3):724–34. DOI:10.1681/ASN.2014020222.
- 90 Flythe JE, Hilliard T, Castillo G, et al. Symptom Prioritization among Adults Receiving In-Center Hemodialysis: A Mixed Methods Study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018; 13:735.
- 91 Flythe JE, Hilliard T, Lumby E, et al. Fostering Innovation in Symptom Management among Hemodialysis Patients: Paths Forward for Insomnia, Muscle Cramps, and Fatigue. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019; 14:150.
- 92 Flythe JE, Inrig JK, Shafi T. et al. Association of intradialytic blood pressure variability with increased all-cause and cardiovascular mortality in patients treated with long-term hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2013; 61: 966–974
- 93 Flythe JE, Kimmel SE, Brunelli SM. Rapid fluid removal during dialysis is associated with cardiovascular morbidity and mortality. *Kidney Int* 2011; 79:250.
- 94 Flythe JE, Kunaparaju S, Dinesh K, et al. Factors associated with intradialytic systolic blood pressure variability. *Am J Kidney Dis* 2012; 59:409.

- 95 Flythe JE, Tugman MJ, Narendra JH, et al. Feasibility of Tablet-Based Patient-Reported Symptom Data Collection Among Hemodialysis Patients. *Kidney Int Rep* 2020; 5:1026.
- 96 Flythe JE, Xue H, Lynch KE, et al. Association of mortality risk with various definitions of intradialytic hypotension. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26:724.
- 97 Franch H. Peanuts or pretzels? Changing attitudes about eating on hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016; 11: 747–749
- 98 Friedman AN, Fadem SZ.. Reassessment of albumin as a nutritional marker in kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 223–230
- 99 Friess U, Rascher W, Ritz E, Gross P. Failure of arginine-vasopressin and other pressor hormones to increase in severe recurrent dialysis hypotension. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10:1421.
- 100 Gama-Axelsson T, Heimbürger O, Stenvinkel P. et al. Serum albumin as predictor of nutritional status in patients with ESRD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7: 1446–1453
- 101 Gozubatik-Celik G, Uluduz D, Goksan B, et al. Hemodialysis-related headache and how to prevent it. *Eur J Neurol* 2019; 26:100.
- 102 Grebenyuk LA, Marcus RJ, Nahum E, et al. Pulmonary embolism following successful thrombectomy of an arteriovenous dialysis fistula. *J Vasc Access* 2009; 10:59.
- 103 Henrich WL. Hemodynamic instability during hemodialysis. *Kidney Int* 1986; 30:605.
- 104 Hung CY, Chen YL, Chen CS, et al. Association of leptin with hemodialysis-related muscle cramps: a cross-sectional study. *Blood Purif* 2009; 27:159.
- 105 Hur E, Usta M, Toz H, et al. Effect of fluid management guided by bioimpedance spectroscopy on cardiovascular parameters in hemodialysis patients: a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2013; 61:957.
- 106 Ibarra-Sifuentes HR, Del Cueto-Aguilera Á, Gallegos-Arguijo DA, et al. Levocarnitine Decreases Intradialytic Hypotension Episodes: A Randomized Controlled Trial. *Ther Apher Dial* 2017; 21:459.
- 107 Imai E, Fujii M, Kohno Y, et al. Adenosine A1 receptor antagonist improves intradialytic hypotension. *Kidney Int* 2006; 69:877.

- 108 Jacob AD, Elkins N, Reiss OK, et al. Effects of acetate on energy metabolism and function in the isolated perfused rat heart. *Kidney Int* 1997; 52:755-69.
- 109 Jadoul M, Thumma J, Fuller DS, et al. Modifiable practices associated with sudden death among hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7:765.
- 110 Jindal K, Chan CT, Deziel C, et al. Hemodialysis clinical practice guidelines for the Canadian Society of Nephrology. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17:S1.
- 111 Jost CM, Agarwal R, Khair-el-Din T, et al. Effects of cooler temperature dialysate on hemodynamic stability in "problem" dialysis patients. *Kidney Int* 1993; 44:606.
- 112 K/DOQI Workgroup. K/DOQI clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients // *Am. J. Kidney Dis.* 2005. Vol. 45 (4. Suppl. 3). P. 1-153.
- 113 Kalantar-Zadeh K, Braglia A, Chow J. et al. An anti-inflammatory and antioxidant nutritional supplement for hypoalbuminemic hemodialysis patients: a pilot/feasibility study. *J Ren Nutr* 2005; 15: 318–331
- 114 Kalantar-Zadeh K, Ikizler TA.. Let them eat during dialysis: an overlooked opportunity to improve outcomes in maintenance hemodialysis patients. *J Ren Nutr* 2013; 23: 157–163
- 115 Kalantar-Zadeh K, Kilpatrick RD, McAllister CJ et al. Hepatitis C virus and death risk in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18 (5): 1584-1893
- 116 Kalantar-Zadeh K, Tortorici AR, Chen JL. et al. Dietary restrictions in dialysis patients: is there anything left to eat? *Semin Dial* 2015; 28: 159–168
- 117 Kapa S, Qian Q. 84-year-old woman with hemodialysis-associated shortness of breath. *Mayo Clin Proc* 2009; 84:187.
- 118 Kara B, Acikel CH.. The effect of intradialytic food intake on the urea reduction ratio and single-pool Kt/V values in patients followed-up at a hemodialysis center. *Turk J Med Sci* 2010; 40: 91–97
- 119 Kaysen GA. Malnutrition and the acute-phase reaction in dialysis patients: How to measure and how to distinguish. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 (10): 1521-1524

- 120 Kaysen GA. The microinflammatory state in uremia: causes and potential consequences. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12 (7): 1549-1557
- 121 Keane DF, Raimann JG, Zhang H, et al. The time of onset of intradialytic hypotension during a hemodialysis session associates with clinical parameters and mortality. *Kidney Int* 2021; 99:1408.
- 122 Kearney MT, Cowley AJ, Stubbs TA, et al. Depressor action of insulin on skeletal muscle vasculature: a novel mechanism for postprandial hypotension in the elderly. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31:209.
- 123 Keen ML, Gotch FA. The association of the sodium "setpoint" to interdialytic weight gain and blood pressure in hemodialysis patients. *Int J Artif Organs* 2007; 30:971.
- 124 Kesik G, Ozdemir L, Yildirim T, et al. Effects of warm or cold compresses applied to the legs during hemodialysis on cramps, fatigue, and patient comfort: A placebo-controlled randomized trial. *Hemodial Int* 2023; 27:117.
- 125 Kishi T. Regulation of the sympathetic nervous system by nitric oxide and oxidative stress in the rostral ventrolateral medulla: 2012 Academic Conference Award from the Japanese Society of Hypertension. *Hypertens Res* 2013; 36:845.
- 126 Kistler BM, Fitschen PJ, Ikizler TA. et al. Rethinking the restriction on nutrition during hemodialysis treatment. *J Ren Nutr* 2015; 25: 81–87
- 127 Knoll GA, Grabowski JA, Dervin GF, O'Rourke K. A randomized, controlled trial of albumin versus saline for the treatment of intradialytic hypotension. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:487.
- 128 Kobrin SM, Berns JS. Quinine--a tonic too bitter for hemodialysis-associated muscle cramps? *Semin Dial* 2007; 20:396.
- 129 Kolb J, Kitzler TM, Tauber T, et al. Proto-dialytic cardiac function relates to intra-dialytic morbid events. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26:1645.
- 130 Kong CH, Thompson FD. Hemodynamic responses to head-up tilt in uremic patients. *Clin Nephrol* 1990; 33:283.
- 131 Kooman J., Basci A., Pizzarelli F. et al. EBPG guideline on hemodynamic instability // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007. Vol. 22 (Suppl. 2). P. 22-44.
- 132 Kouw PM, Kooman JP, Cheriex EC, et al. Assessment of postdialysis dry weight: a comparison of techniques. *J Am Soc Nephrol* 1993; 4:98.

- 133 Kraemer M, Rode C, Wizemann V. Detection limit of methods to assess fluid status changes in dialysis patients. *Kidney Int* 2006; 69:1609.
- 134 Kudoh Y, Shoji T, Oimatsu H, Kikuchi K, Imura O, Watarai I. [Plasma l-carnitine in patients with chronic hemodialysis. II. Pharmacokinetics of l-carnitine and its replacement therapy in these patients]. *Nihon Jinzo Gakkai Shi*. 1984;26(2):195–202. Epub 1984/02/01. pmid:6748336.
- 135 Kudoh Y, Shoji T, Oimatsu H, Yoshida S, Kikuchi K, Imura O. The role of l-carnitine in the pathogenesis of cardiomegaly in patients with chronic hemodialysis. *Jpn Circ J*. 1983;47(12):1391–7. Epub 1983/12/01. pmid:6228676.
- 136 Lacson E Jr, Wang W, Zebrowski B. et al. Outcomes associated with intradialytic oral nutritional supplements in patients undergoing maintenance hemodialysis: a quality improvement report. *Am J Kidney Dis* 2012; 60: 591–600
- 137 Lertdumrongluk P, Streja E, Rhee CM. et al. Changes in pulse pressure during hemodialysis treatment and survival in maintenance dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; 10: 1179–1191
- 138 Letteri JM. Symptomatic hypotension during hemodialysis. *Semin Dial* 1998; 11:253.
- 139 Leung KCW, Quinn RR, Ravani P, et al. Randomized Crossover Trial of Blood Volume Monitoring-Guided Ultrafiltration Biofeedback to Reduce Intradialytic Hypotensive Episodes with Hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017; 12:1831.
- 140 Leunissen K. M. L., Kooman J. P., van der Sande F. M. Acute dialysis complications // *Complication of dialysis* / N. Lameire, R. L. Mehta. UK: Taylor & Francis e-Library, 2005. P. 69-88.
- 141 Levin M. Resident and fellow section. Teaching case: dialysis headache. *Headache* 2013; 53:181.
- 142 Levy FL, Grayburn PA, Foulks CJ, et al. Improved left ventricular contractility with cool temperature hemodialysis. *Kidney Int* 1992; 41:961.
- 143 Lilley JJ, Golden J, Stone RA. Adrenergic regulation of blood pressure in chronic renal failure. *J Clin Invest* 1976; 57:1190.
- 144 Lindholm T, Thysell H, Yamamoto Y, et al. Temperature and vascular stability in hemodialysis. *Nephron* 1985; 39:130.
- 145 Lok CE, Stanley KE, Hux JE et al. Hemodialysis infection prevention with polysporin ointment. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14 (1): 169-179

146 Low PA, Gilden JL, Freeman R, et al. Efficacy of midodrine vs placebo  
in neurogenic orthostatic hypotension. A randomized, double-blind  
multicenter study. Midodrine Study Group. JAMA 1997; 277:1046.

147 Lynch KE, Feldman HI, Berlin JA, et al. Effects of L-carnitine on  
dialysis-related hypotension and muscle cramps: a meta-analysis. Am J  
Kidney Dis 2008; 52:962.

148 Maggiore Q, Pizzarelli F, Santoro A, et al. The effects of control of  
thermal balance on vascular stability in hemodialysis patients: results of  
the European randomized clinical trial. Am J Kidney Dis 2002; 40:280.

149 Maggiore Q, Pizzarelli F, Zoccali C, et al. Effect of extracorporeal blood  
cooling on dialytic arterial hypotension. Proc Eur Dial Transplant Assoc  
1981; 18:597.

150 Mahida BH, Dumler F, Zasuwa G, et al. Effect of cooled dialysate on  
serum catecholamines and blood pressure stability. Trans Am Soc Artif  
Intern Organs 1983; 29:384.

151 Malatino LS, Mallamaci F, Benedetto FA et al. Hepatocyte growth factor  
predicts survival and relates to inflammation and intima media thickness  
in end-stage renal disease. Am J Kidney Dis 2000; 36 (5): 945-952

152 Mancini E, Perazzini C, Gesualdo L, et al. Intra-dialytic blood oxygen  
saturation (SO<sub>2</sub>): association with dialysis hypotension (the SOGLIA  
Study). J Nephrol 2016.

153 Marshall MR, Vandal AC, de Zoysa JR, et al. Effect of Low-Sodium  
versus Conventional Sodium Dialysate on Left Ventricular Mass in  
Home and Self-Care Satellite Facility Hemodialysis Patients: A  
Randomized Clinical Trial. J Am Soc Nephrol 2020; 31:1078.

154 Masani NN, Miyawaki N, Maesaka JK. A patient with an uncommon  
etiology of intradialytic hypotension. Semin Dial 2005; 18:435.

155 Mastnardo D, Lewis JM, Hall K, et al. Intradialytic Massage for Leg  
Cramps Among Hemodialysis Patients: a Pilot Randomized Controlled  
Trial. Int J Ther Massage Bodywork 2016; 9:3.

156 Mc Causland FR, Brunelli SM, Waikar SS. Dialysate sodium, serum  
sodium and mortality in maintenance hemodialysis. Nephrol Dial  
Transplant 2012; 27:1613.

157 Mc Causland FR, Waikar SS. Association of Predialysis Calculated  
Plasma Osmolarity With Intradialytic Blood Pressure Decline. Am J  
Kidney Dis 2015; 66:499.

- 158 McIntyre C.W., Odudu A. Hemodialysis-associated cardiomyopathy: a newly defined disease entity. *Semin. Dial.* 2014;27(2):87–97. PMID:24738144
- 159 McIntyre CW, Harrison LE, Eldehni MT, et al. Circulating endotoxemia: a novel factor in systemic inflammation and cardiovascular disease in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6:133.
- 160 McIntyre CW. Recurrent circulatory stress: the dark side of dialysis. *Semin Dial* 2010; 23:449.
- 161 Merino JL, Rivera M, Teruel JL, et al. CAPD as treatment of chronic debilitating hemodialysis hypotension. *Perit Dial Int* 2002; 22:429.
- 162 Milinkovic M, Zidverc-Trajkovic J, Sternic N, et al. Hemodialysis headache. *Clin Nephrol* 2009; 71:158.
- 163 Minga TE, Flanagan KH, Allon M. Clinical consequences of infected arteriovenous grafts in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2001; 38 (5): 975-978
- 164 Miskulin DC, Tighiouart H, Hsu CM, Weiner DE. Dialysate Sodium Lowering in Maintenance Hemodialysis: A Randomized Clinical Trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2024; 19:712.
- 165 Moissl U, Arias-Guillén M, Wabel P, et al. Bioimpedance-guided fluid management in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8:1575.
- 166 Moledina DG, Perry Wilson F. Pharmacologic Treatment of Common Symptoms in Dialysis Patients: A Narrative Review. *Semin Dial* 2015; 28:377.
- 167 Montagnac R, Clavel P, Delhotal-Landes B, et al. Use of midodrine (Gutron) to treat permanent hypotension in a chronic hemodialysis patient. *Clin Nephrol* 2001; 56:162.
- 168 Morena M, Jaussent A, Chalabi L, et al. Treatment tolerance and patient-reported outcomes favor online hemodiafiltration compared to high-flux hemodialysis in the elderly. *Kidney Int* 2017; 91:1495.
- 169 Movilli E, Gaggia P, Zubani R, et al. Association between high ultrafiltration rates and mortality in uraemic patients on regular haemodialysis. A 5-year prospective observational multicentre study. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22:3547.
- 170 Muller-Deile J, Lichtinghagen R, Haller H. et al. Online Kt/V monitoring in haemodialysis by UV absorbance: variations during intradialytic meals. *Blood Purif* 2014; 37: 113–118

- 171 Mustafa RA, Bdair F, Akl EA, et al. Effect of Lowering the Dialysate  
Temperature in Chronic Hemodialysis: A Systematic Review and Meta-  
Analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016; 11:442.
- 172 MyTEMP writing committee. Personalised cooler dialysate for patients  
receiving maintenance haemodialysis (MyTEMP): a pragmatic, cluster-  
randomised trial. *Lancet* 2022; 400:1693.
- 173 Nette RW, Krepel HP, van den Meiracker AH, et al. Specific effect of  
the infusion of glucose on blood volume during haemodialysis. *Nephrol  
Dial Transplant* 2002; 17:1275.
- 174 Nette RW, van den Dorpel MA, Krepel HP, et al. Hypotension during  
hemodialysis results from an impairment of arteriolar tone and left  
ventricular function. *Clin Nephrol* 2005; 63:276.
- 175 Noris M., Benigni A., Boccardo P. et al. Enhanced nitric oxide  
synthesis in uremia: implications for platelet dysfunction and dialysis  
hypotension // *Kidney Int.* 1993. Vol. 44. P. 445-450.
- 176 Orofino L, Marcén R, Quereda C, et al. Epidemiology of symptomatic  
hypotension in hemodialysis: is cool dialysate beneficial for all patients?  
*Am J Nephrol* 1990; 10:177.
- 177 Palmer BF, Henrich WL. Recent advances in the prevention and  
management of intradialytic hypotension. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19:8.
- 178 Park J, Rhee CM, Sim JJ. et al. A comparative effectiveness research  
study of the change in blood pressure during hemodialysis treatment and  
survival. *Kidney Int* 2013; 84: 795–802
- 179 Penne EL, Sergeyeva O. Sodium gradient: a tool to individualize  
dialysate sodium prescription in chronic hemodialysis patients? *Blood  
Purif* 2011; 31:86.
- 180 Perazella MA. Pharmacologic options available to treat symptomatic  
intradialytic hypotension. *Am J Kidney Dis* 2001; 38:S26.
- 181 Pérgola PE, Habiba NM, Johnson JM. Body temperature regulation  
during hemodialysis in long-term patients: is it time to change dialysate  
temperature prescription? *Am J Kidney Dis* 2004; 44:155.
- 182 Petrosa G., Grandaliano G., Gesualdo L. et al. Clinical relevance of  
cytokine production in hemodialysis // *Kidney Int.* 2000. Vol. 58. P. 104-  
111.
- 183 Pizzarelli F. From cold dialysis to isothermic dialysis: a twenty-five year  
voyage. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22:1007.

184 Poldermans D, Man in 't Veld AJ, Rambaldi R, et al. Cardiac evaluation  
in hypotension-prone and hypotension-resistant hemodialysis patients.  
Kidney Int 1999; 56:1905.

185 Prakash S, Garg AX, Heidenheim AP, House AA. Midodrine appears to  
be safe and effective for dialysis-induced hypotension: a systematic  
review. Nephrol Dial Transplant 2004; 19:2553.

186 Pupim LB, Majchrzak KM, Flakoll PJ. et al. Intradialytic oral nutrition  
improves protein homeostasis in chronic hemodialysis patients with  
deranged nutritional status. J Am Soc Nephrol 2006; 17: 3149–3157

187 Quereda C, Orofino L, Marcen R, et al. Influence of dialysate and  
membrane biocompatibility on hemodynamic stability in hemodialysis.  
Int J Artif Organs 1988; 11:259.

188 Rahmati MA, Craig RG, Homel P et al. Serum markers of periodontal  
disease status and inflammation in hemodialysis patients. Am J Kidney  
Dis 2002; 40 (5): 983-989

189 Raine A.E. G. The susceptible patient // Nephrol. Dial. Transplant. 1996.  
Vol. 11 (Suppl. 2). P. 6-10.

190 Reilly RF. Attending rounds: A patient with intradialytic hypotension.  
Clin J Am Soc Nephrol 2014; 9:798.

191 Reuter SE, Evans AM. Carnitine and acylcarnitines: pharmacokinetic,  
pharmacological and clinical aspects. Clin Pharmacokinet.  
2012;51(9):553–72. Epub 2012/07/19. pmid:22804748.

192 Rhee CM, You AS, Parsons TK. et al. Effect of high-protein meals  
during hemodialysis combined with lanthanum carbonate in  
hypoalbuminemic dialysis patients: findings from the FrEDI randomized  
controlled trial. Nephrol Dial Transplant 2017; 32: 1233–1243

193 Rho M., Perazella M. A., Parikh C. R. et al. Serum vasopressin response  
in patients with intradialytic hypotension // Clin. J. Am. Soc. Nephrol.  
2008. Vol. 3 (3). P. 729-735.

194 Rocha A, Sousa C, Teles P, et al. Effect of Dialysis Day on Intradialytic  
Hypotension Risk. Kidney Blood Press Res 2016; 41:168.

195 Roy PN, Danziger RS. Dialysate magnesium concentration predicts the  
occurrence of intradialytic hypotension (abstract). J Am Soc Nephrol  
1996; 7:1496.

196 Saha M, Allon M. Diagnosis, Treatment, and Prevention of  
Hemodialysis Emergencies. Clin J Am Soc Nephrol 2017; 12:357.

- 197 San Juan MM, Pilar SM, Santos de Pablos MR.. Reduction of Kt/V by  
food intake during haemodialysis. EDTNA ERCA J 2001; 27: 150–152
- Sands JJ, Usvyat LA, Sullivan T, et al. Intradialytic hypotension:  
198 frequency, sources of variation and correlation with clinical outcome.  
Hemodial Int 2014; 18:415.
- Sang GL, Kovithavongs C, Ulan R, Kjellstrand CM. Sodium ramping in  
199 hemodialysis: a study of beneficial and adverse effects. Am J Kidney Dis  
1997; 29:669.
- Santoro A, Mancini E, Basile C, et al. Blood volume controlled  
200 hemodialysis in hypotension-prone patients: a randomized, multicenter  
controlled trial. Kidney Int 2002; 62:1034.
- 201 Santoro A, Mancini E, Paolini F, et al. Blood volume regulation during  
hemodialysis. Am J Kidney Dis 1998; 32:739.
- Santos SF, Peixoto AJ, Perazella MA. How should we manage adverse  
202 intradialytic blood pressure changes? Adv Chronic Kidney Dis 2012;  
19:158.
- Sarkar S. R., Kaitwatchbaracbai C., Levin N. W. Complications during  
203 hemodialysis // Clinical dialysis. (4th ed.) / A. R.Nissenson, R. N. Fine.  
USA: McGraw-Hill Professional, 2005. P. 237-272.
- 204 Sav MY, Sav T, Senocak E, Sav NM. Hemodialysis-related headache.  
Hemodial Int 2014; 18:725.
- Scherer JS, Combs SA, Brennan F. Sleep Disorders, Restless Legs  
205 Syndrome, and Uremic Pruritus: Diagnosis and Treatment of Common  
Symptoms in Dialysis Patients. Am J Kidney Dis 2017; 69:117.
- Schiffl H, Lang SM, Stratakis D, Fischer R. Effects of ultrapure dialysis  
206 fluid on nutritional status and inflammatory parameters. Nephrol Dial  
Transplant 2001; 16 (9): 1863-1869
- Schneditz D, Martin K, Krämer M, et al. Effect of controlled  
207 extracorporeal blood cooling on ultrafiltration-induced blood volume  
changes during hemodialysis. J Am Soc Nephrol 1997; 8:956.
- 208 Schneditz D, Ronco C, Levin N. Temperature control by the blood  
temperature monitor. Semin Dial 2003; 16:477.
- Schouten WE, Grooteman MP, van Houte AJ et al. Effects of dialyser  
209 and dialysate on the acute phase reaction in clinical bicarbonate dialysis.  
Nephrol Dial Transplant 2000; 15 (3): 379 384

- 210 Scott MK, Shah NA, Vilay AM. et al. Effects of peridialytic oral supplements on nutritional status and quality of life in chronic hemodialysis patients. *J Ren Nutr* 2009; 19: 145–152
- 211 Selby NM, Burton JO, Chesterton LJ, McIntyre CW. Dialysis-induced regional left ventricular dysfunction is ameliorated by cooling the dialysate. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1:1216.
- 212 Selby NM, McIntyre CW. A systematic review of the clinical effects of reducing dialysate fluid temperature. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21:1883.
- 213 Sherman R. A. Intradialytic hypotension: An overview of recent, unresolved and overlooked issues // *Semin. Dial.* 2002. Vol. 15 (3). P. 141-143.
- 214 Sherman RA, Rubin MP, Cody RP, Eisinger RP. Amelioration of hemodialysis-associated hypotension by the use of cool dialysate. *Am J Kidney Dis* 1985; 5:124.
- 215 Sherman RA, Torres F, Cody RP. Postprandial blood pressure changes during hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 1988; 12:37.
- 216 Sherman RA. Hyperphosphatemia in dialysis patients: beyond nonadherence to diet and binders. *Am J Kidney Dis* 2016; 67: 182–186
- 217 Shinzato T, Miwa M, Nakai S, et al. Role of adenosine in dialysis-induced hypotension. *J Am Soc Nephrol* 1994; 4:1987.
- 218 Shoji T., Tsubakihara Y., Fujii M. et al. Hemodialysis-associated hypotension as an independent risk factor for two-year mortality in hemodialysis patients // *Kidney Int.* 2004. Vol. 66(33). P. 1212-1220.
- 219 Sibbel S, Walker AG, Colson C, et al. Association of Continuation of Loop Diuretics at Hemodialysis Initiation with Clinical Outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019; 14:95.
- 220 Singri N, Johnstone D, Paparello J. et al. Effect of predialysis eating on measurement of urea reduction ratio and Kt/V. *Adv Chronic Kidney Dis* 2004; 11: 398–403
- 221 Sivalingam M, Banerjee A, Nevett G.. Haemodynamic effects of food intake during haemodialysis. *Blood Purif* 2008; 26: 157–162
- 222 Sobey CG, Sozzi V, Woodman OL. Ischaemia/reperfusion enhances phenylephrine-induced contraction of rabbit aorta due to impairment of neuronal uptake. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994; 23:562.

- 223 Song JH, Lee SW, Suh CK, Kim MJ. Time-averaged concentration of dialysate sodium relates with sodium load and interdialytic weight gain during sodium-profiling hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2002; 40:291.
- 224 Song JH, Park GH, Lee SY, et al. Effect of sodium balance and the combination of ultrafiltration profile during sodium profiling hemodialysis on the maintenance of the quality of dialysis and sodium and fluid balances. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:237.
- 225 Sousa Melo E, Carrilho Aguiar F, Sampaio Rocha-Filho PA. Dialysis Headache: A Narrative Review. *Headache* 2017; 57:161.
- 226 Stefansson BV, Brunelli SM, Cabrera C. et al. Intradialytic hypotension and risk of cardiovascular disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014; 9: 2124–2132
- 227 Strong J, Burgett M, Buss ML. et al. Effects of calorie and fluid intake on adverse events during hemodialysis. *J Ren Nutr* 2001; 11: 97–100
- 228 Suhail A. *Manual of clinical dialysis*. 2nd ed. New York: Springer, 2009. P. 245.
- 229 Suhardjono. Malnutrition-inflammation syndrome in a hemodialysis population: the influence of polymorphic IL-6- 174 and IL-10-1082 genes. *Acta MedIndones* 2006; 38 (3): 145 149
- 230 Sulowicz W., Radziszewski A. Pathogenesis and treatment of dialysis hypotension // *Kidney Int*. 2006. Vol. 70. P. 36-39.
- 231 Szalai AJ, McCrory MA, Cooper GS et al. Association between baseline levels of C-reactive protein (CRP) and a dinucleotide repeat polymorphism in the intron of the CRP gene. *Genes Immun* 2002; 3 (1): 14-19
- 232 Tandon T, Sinha AD, Agarwal R. Shorter delivered dialysis times associated with a higher and more difficult to treat blood pressure. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28:1562.
- 233 Tang X, Chen L, Chen W, et al. Effects of diuretics on intradialytic hypotension in maintenance dialysis patients: a systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol* 2021; 53:1911.
- 234 Tattersall J, Martin-Malo A, Pedrini L, et al. EBPG guideline on dialysis strategies. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22 Suppl 2:ii5.
- 235 Tennankore KK, d'Gama C, Faratro R, et al. Adverse technical events in home hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2015; 65:116.
- 236 Teta D. *Intradialytic complications // NEPHRO*. CH: societè Suisse de nephrologia. 2008.

- 237 Tim Ulinski, Maria Cirulli, Mohamed Ashraf Virmani. The Role of L-Carnitine in Kidney Disease and Related Metabolic Dysfunctions//Kidney Dial. 2023, 3(2), 178-91; <https://doi.org/10.3390/kidneydial3020016>
- 238 Tislér A, Akócsi K, Borbás B, et al. The effect of frequent or occasional dialysis-associated hypotension on survival of patients on maintenance haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18:2601.
- 239 Tomita M., Malhotra D., Dheenan S. et al. A potential role for immune activation in hemodialysis hypotension // *Re. Fail.* 2001. Vol. 23(5). P. 637-649.
- 240 Tsujimoto Y, Tsujimoto H, Nakata Y, et al. Dialysate temperature reduction for intradialytic hypotension for people with chronic kidney disease requiring haemodialysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 7:CD012598.
- 241 Van Camp YP, Vrijens B, Abraham I. et al. Adherence to phosphate binders in hemodialysis patients: prevalence and determinants. *J Nephrol* 2014; 27: 673–679
- 242 van de Pol AC, Frenken LA, Moret K, et al. An evaluation of blood volume changes during ultrafiltration pulses and natriuretic peptides in the assessment of dry weight in hemodialysis patients. *Hemodial Int* 2007; 11:51.
- 243 van der Sande F. M., Kooman J. P., Leunissen K. M. L. Blood temperature monitor: a novel tool in the management of dialysis-induced hypotension // *Hemodialysis technology / C. R. Vicenza, G. L. Greca.* Switzerland: S. Karger. Pub, 2002. P. 245-253.
- 244 van der Sande F. M., Levin N. W., Kooman J. P. et al. Intradialytic complications: pathophysiology, prevention and treatment // *Replacement of renal function by dialysis. (5th ed.) / W. H. Horl., K. M. Koch, R. M. Lindsey et al.* The Netherlands: Kluwer Academic Publishers, 2004. P. 1105-1128.
- 245 van der Sande FM, Cheriex EC, van Kuijk WH, Leunissen KM. Effect of dialysate calcium concentrations on intradialytic blood pressure course in cardiac-compromised patients. *Am J Kidney Dis* 1998; 32:125.
- 246 van der Sande FM, Kooman JP, Leunissen KM. Intradialytic hypotension--new concepts on an old problem. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15:1746.

- 247 van der Sande FM, Rosales LM, Brenner Z, et al. Effect of ultrafiltration on thermal variables, skin temperature, skin blood flow, and energy expenditure during ultrapure hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:1824.
- 248 van der Sande FM, Wystrychowski G, Kooman JP, et al. Control of core temperature and blood pressure stability during hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4:93.
- 249 van der Zee S, Thompson A, Zimmerman R, et al. Vasopressin administration facilitates fluid removal during hemodialysis. *Kidney Int* 2007; 71:318.
- 250 Vesely TM. Air embolism during insertion of central venous catheters. *J Vasc Interv Radiol* 2001; 12:1291.
- 251 Voinescu A. I., Misra M. Technical and clinical complications of intermittent hemodialysis in the intensive care unit // *Critical care nephrology*. (2nd ed.) / C. Ronco, R. Bellomo, J. Kellum. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2009. P. 1244-1251.
- 252 Wang AY, Ninomiya T, Al-Kahwa A, et al. Effect of hemodiafiltration or hemofiltration compared with hemodialysis on mortality and cardiovascular disease in chronic kidney failure: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Am J Kidney Dis* 2014; 63:968.
- 253 Weiner DE, Tighiouart H, Ladik V. et al. Oral intradialytic nutritional supplement use and mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2014; 63: 276–285
- 254 Wick G. M., Vijil J. C. Intradialytic Hypotension: A Review of Current Therapies // *Kidney*. 2008. Vol. 17 (2). P. 63-67.
- 255 Wong B, Zimmerman D, Reintjes F, et al. Procedure-related serious adverse events among home hemodialysis patients: a quality assurance perspective. *Am J Kidney Dis* 2014; 63:251.
- 256 Yao Q, Lindholm B, Stenvinkel P Inflammation as a cause of malnutrition, atherosclerotic cardiovascular disease, and poor outcome in hemodialysis patients. *Hemodial Int* 2004; 8 (2): 118-129
- 257 Yokokawa K., Mankus R., Saklayan M. G. et al. Increased nitric oxide production in patients with hypotension during hemodialysis // *Ann. Intern. Med.* 1995. Vol. 123 (1). P. 35-37.
- 258 Yu AW, Ing TS, Zabaneh RI, Daugirdas JT. Effect of dialysate temperature on central hemodynamics and urea kinetics. *Kidney Int* 1995; 48:237.

259 Zoccali C, Tripepi G, Neri L, et al. Effectiveness of cold HD for the prevention of HD hypotension and mortality in the general HD population. *Nephrol Dial Transplant* 2023; 38:1700.

1.