

Токарева А.С.¹, Боровкова Н.Ю.¹, Линева Н.Ю.², Полякова И.В.¹

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПАРАМЕТРОВ АРТЕРИАЛЬНОЙ РИГИДНОСТИ В РАЗВИТИИ ИНТРАДИАЛИЗНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

¹ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, 603005, Нижний Новгород, Россия

²ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко», 603126, Нижний Новгород, Россия

Артериальная ригидность играет значительную роль в возникновении сердечно-сосудистой патологии у пациентов на гемодиализе (ГД). В то же время ее вклад в развитие специфических интрадиализных сердечно-сосудистых осложнений остается малоизученным. **Цель исследования** — уточнить прогностическое значение параметров артериальной ригидности в развитии интрадиализной гипертензии (ИДГ) у пациентов на программном ГД. **Материал и методы.** В проспективное исследование были включены 45 пациентов на программном ГД. В качестве критерия ИДГ использовалось повышение систолического артериального давления >10 мм рт. ст. после процедуры ГД более чем в 4 из 6 сеансов в период, предшествующий проведению суточного мониторинга артериального давления (СМАД). Оценка показателей артериальной ригидности проводилась с помощью прибора СМАД с использованием программного комплекса Vasotens-24 BPLab («Петр Телегин», Нижний Новгород, Россия). Также фиксировались демографические данные пациентов и данные объективного обследования, лабораторные показатели, диализный стаж, сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания, проводимая лекарственная терапия. Анализ полученных данных выполнен с использованием пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 26. **Результаты.** Средний возраст пациентов составил 51 [41; 61] год, диализный стаж — 4,5 [1,1; 7,8] года. ИДГ имела место у 20 диализных пациентов и по данным многофакторного корреляционного анализа была ассоциирована с возрастом пациента, относительный риск (ОР) 3,78; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,29–11,04, и таким показателем артериальной ригидности, как индекс аугментации — AIx (ОР 7,75; 95% ДИ 2,65–22,7). Обратная корреляция наблюдалась между развитием ИДГ и временем распространения отраженной волны — RWTT₁₀₀₋₆₀ (ОР 0,27; 95% ДИ 0,14–0,53), наличием диабетической нефропатии (ОР 0,34; 95% ДИ 0,094–1,251), остаточным диурезом (ОР 0,43; 95% ДИ 0,21–0,87) и уровнем альбумина (ОР 0,12; 95% ДИ 0,02–0,79). При этом включение в математическую модель параметров артериальной ригидности повышало ее предиктивную способность с AUC 0,886 до AUC 0,978. **Заключение.** В настоящем исследовании значения показателей AIx $\geq -6,5\%$ и RWTT₁₀₀₋₆₀ $\leq 134,5$ м/с были ассоциированы с большей частотой ИДГ, что может свидетельствовать о ведущей роли прогрессирующей артериальной ригидности в развитии интрадиализных сердечно-сосудистых осложнений.

Ключевые слова: гемодиализ; интрадиализная гипертензия; артериальная ригидность.

Для цитирования: Токарева А.С., Боровкова Н.Ю., Линева Н.Ю., Полякова И.В. Прогностическое значение параметров артериальной ригидности в развитии интрадиализной гипертензии. *Клиническая медицина*. 2020;98(6):431–435.

DOI: <http://dx.doi.org/10.34651/0023-2149-2020-98-6-431-435>

Для корреспонденции: Токарева Анастасия Сергеевна — аспирант кафедры госпитальной терапии и общей врачебной практики им. В.Г. Вогралика; e-mail: toktokareva@gmail.com

Tokareva A.S.¹, Borovkova N.Yu.¹, Lineva N.Yu.², Polyakova I.V.¹

PROGNOSTIC VALUE OF ARTERIAL RIGIDITY PARAMETERS IN THE DEVELOPMENT OF INTRADIALYSIS HYPERTENSION

¹Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Health of Russia, 603005, Nizhny Novgorod, Russia

²Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital named after Semashko N.A., 603126, Nizhny Novgorod, Russia

Arterial rigidity plays a significant role in the occurrence of cardiovascular pathology in hemodialysis patients (HD). At the same time, its contribution to the development of specific intradialysis cardiovascular complications remains poorly understood. **The aim of the study** is to clarify the prognostic value of arterial rigidity parameters in the development of intradialysis hypertension (IDH) in software-based HD patients. **Material and methods.** The prospective study included 45 software-based HD patients. The IDG criterion was an increase in systolic blood pressure >10 mmHg after the HD procedure in more than 4 out of 6 sessions in the period preceding the daily blood pressure monitoring (DBPM). Arterial rigidity was assessed by means of the device using the Vasotens-24 bp lab software package (Peter Telegin, Nizhny Novgorod, Russia). Demographic data of patients and objective examination data, laboratory indicators, dialysis experience, concomitant cardiovascular diseases, and drug therapy were also recorded. The analysis of the obtained data was performed using the IBM SPSS Statistics 26. **Software package application.** The average age of patients was 51 [41; 61], dialysis experience was 4.5 [1.1; 7.8]. IDH occurred in 20 dialysis patients and, according to multivariate correlation analysis, was associated with the patient's age (relative risk (HR) 3.78; 95% confidence interval (CI) 1.29–11.04) and such an indicator of arterial rigidity as the augmentation index-AIx (OR 7.75; 95% CI 2.65–22.7). An inverse correlation was observed between the development of IDH and the time of propagation of the reflected wave-RWTT₁₀₀₋₆₀ (OR 0.27; 95% CI 0.14–0.53), the presence of diabetic nephropathy (OR 0.34; 95% CI 0.094–1.251), residual diuresis (OR 0.43; 95% CI 0.21–0.87) and the level of albumin (OR 0.12; 95% CI 0.02–0.79). At the same time, the inclusion of arterial rigidity parameters in the mathematical model increased its predictive ability from AUC 0.886 to AUC 0.978. **Conclusion.** In this study, values of AIx $\geq -6.5\%$ and RWTT₁₀₀₋₆₀ ≤ 134.5 m/s were associated with a higher frequency of IDH, which may indicate a leading role of progressive arterial rigidity in the development of intradialysis cardiovascular complications.

Key words: hemodialysis; intradialysis hypertension; arterial rigidity.

For citation: Tokareva A.S., Borovkova N.Yu., Lineva N.Yu., Polyakova I.V. Prognostic value of arterial rigidity parameters in the development of intradialysis hypertension. *Klinicheskaya meditsina*. 2020;98(6):431–435.

DOI: <http://dx.doi.org/10.34651/0023-2149-2020-98-6-431-435>

For correspondence: Anastasiia S. Tokareva — postgraduate student of Hospital therapy and general practice department of FSBEI HE «PRMU»; e-mail: toktokareva@gmail.com

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Information about authors

Tokareva A.S., <https://orcid.org/0000-0003-0640-6848>

Borovkova N.Yu., <http://orcid.org/0000-0001-7581-4138>

Lineva N.Yu., <https://orcid.org/0000-0002-2900-5986>

Polyakova I.V., <https://orcid.org/0000-0002-2900-5986>

Received 16.01.20

Интрадиализная гипертензия (ИДГ) представляет собой аномальный гемодинамический ответ на ультрафильтрацию с повышением артериального давления (АД) во время или сразу после сеанса гемодиализа (ГД) [1, 2]. Важно отметить, что наличие ИДГ не только усложняет контроль АД, способствует прогрессированию гипертрофии левого желудочка [3] и снижает адекватность заместительной почечной терапии, но и является независимым фактором риска общей и сердечно-сосудистой смертности диализных пациентов [4, 5]. Так, в крупном тайванском исследовании С.У. Yang и соавт. доказали, что повышение интрадиализного систолического АД > 5 мм рт. ст. ассоциируется с четырехкратным увеличением риска общей смерти (отношение рисков (ОР) 3,93; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,42–10,85) [6]. Несмотря на очевидную практическую значимость профилактики данного осложнения, до настоящего момента патофизиологические механизмы ИДГ остаются предметом дискуссий [7]. Так, в качестве одной из потенциальных причин ИДГ рассматриваются процессы макрососудистого ремоделирования артерий и эндотелиальная дисфункция, лежащие в основе высокой артериальной ригидности [8].

Цель исследования — уточнить прогностическое значение параметров артериальной ригидности в развитии интрадиализной гипертензии (ИДГ) у пациентов на программном ГД.

Материал и методы

В соответствии с поставленной целью в период с января 2019 г. по февраль 2020 г. на базе отделения диализа и гравитационной хирургии крови ГБУЗ НО «НОКБ им. Н.А. Семашко» обследовано 45 пациентов в возрасте от 24 до 68 лет. Все пациенты получали заместительную почечную терапию методом программного ГД: по 3 сеанса в неделю, каждый сеанс длительностью по 4–4,5 ч в день в бикарбонатном режиме, сосудистый доступ — артериовенозная фистула. Из исследования исключались пациенты со стажем ГД менее 3 мес., а также с величиной $eKt/V < 1,2$. В качестве критерия ИДГ использовалось повышение систолического артериального давления (САД) > 10 мм рт. ст. после процедуры ГД более чем в 4 из 6 сеансов в период, предшествующий проведению суточного мониторинга артериального давления (СМАД).

Определение показателей артериальной ригидности проводилось с помощью прибора СМАД с исполь-

зованием программного комплекса Vasotens-24 BPLab («Петр Телегин», Нижний Новгород, Россия). Измерялись следующие параметры: индекс аугментации (AIx), оценочная скорость пульсовой волны в аорте (PWVao), время распространения отраженной волны (RWTT), индекс ригидности артерий (ASI). Также фиксировались демографические данные пациентов и данные объективного обследования, ряд лабораторных показателей, диализный стаж, сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания, проводимая лекарственная терапия с акцентом на диализируемость лекарственных препаратов. Учитывая влияние повышенного уровня АД на показатели ригидности сосудистой стенки, дополнительно рассчитывались величины, приведенные к САД = 100 мм рт. ст. и частоте сердечных сокращений (ЧСС) 60 ударов в минуту: $RWTT_{100-60}$, $PWVao_{100-60}$, ASI_{100-60} . Также была унифицирована величина AIx с помощью показателя AIx_{75} , приведенного к ЧСС 75 ударов в минуту.

Для оценки способности препаратов проходить через диализные мембраны использовались официальные инструкции к лекарственным веществам, а также специализированные рекомендации по диализируемости лекарственных препаратов — 2013 Dialysis of drugs [9].

Анализ полученных данных выполнен с использованием пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 26. Нормальность распределения переменных оценивалась с помощью теста Шапиро–Уилка. Для проверки статистической значимости различий данных номинативного характера использовался точный критерий Фишера, количественных данных — U-критерий Манна–Уитни. Также проводился корреляционный анализ с оценкой силы связи между показателями с помощью корреляционного коэффициента Пирсона в случае количественных данных и коэффициента Спирмена для данных, представленных в ранговой шкале; ОР в многофакторной логистической регрессии рассчитывалось с учетом 95% ДИ. При значении $p < 0,05$ различия считались статистически значимыми.

Результаты

Средний возраст пациентов составил 51 [41; 61] год, диализный стаж — 59,3 [51,8; 66,8] мес. Соотношение полов было почти равным: 23 мужчины и 22 женщины. ИДГ встречалась у 20 диализных пациентов, которые составили основную группу. Группа контроля была сформирована 25 пациентами с адекватным интрадиа-

лизным гемодинамическим профилем. Обе группы были сопоставимы по полу, сопутствующим сердечно-сосудистым заболеваниям, показателям эффективности ГД, объему ультрафильтрации, диализному стажу. Высокодализируемые препараты применялись у 42% пациентов, наиболее часто — в 62% случаев — они использовались в группе бета-адреноблокаторов (БАБ), реже — среди ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (38%). Такие классы препаратов, как АРА II, БКК и диуретики, в 100% случаев характеризовались низкой способностью проходить через диализные мембраны.

По данным однофакторного корреляционного анализа пациенты с ИДГ были старше, чаще получали высокодализируемые лекарственные препараты, имели более высокие показатели PWV_{a0-60} , ASI , AIx и AIx_{75} . В то же время наблюдалась обратная корреляция между развитием ИДГ и остаточным диурезом, наличием диабетической нефропатии, уровнем альбумина, показателями $RWTT$ и $RWTT_{100-60}$. Значимость влияния каждого фактора на развитие ИДГ представлена в таблице.

С помощью ROC-анализа (receiver operating characteristic) были определены пороговые значения количественных признаков с целью их последующего включения в многофакторную логистическую регрессию (рис. 1). Таким образом, наиболее значи-

мыми факторами, связанными с развитием ИДГ, оказались следующие независимые переменные: возраст ≥ 48 лет, анурия, отсутствие диабетической нефропатии, уровень альбумина $\leq 42,5$ г/л, прием лекарственных препаратов с высоким диализным клиренсом, значения $RWTT_{100-60} \leq 134,5$ м/с, $PWV_{a0-60} \geq 9,5$ м/с, $ASI \geq 160$ мм рт. ст., $AIx \geq -6,5\%$. Показатели AIx_{75} и $RWTT$ были исключены из дальнейшего анализа по причине меньшей силы корреляции.

С использованием выявленных предикторов были построены прогностические модели для оценки вероятности развития ИДГ, включающие и не включающие в себя показатели артериальной ригидности. С учетом возможности негативного влияния корреляции между предикторами на качество модели многофакторный анализ был выполнен с использованием обратного метода пошагового исключения переменных.

Для определения чувствительности и специфичности полученных математических моделей был проведен ROC-анализ с построением ROC-кривой и указанием площади под кривой (AUC — area under the curve) для уравнений логистической регрессии, включающих в себя переменные возраста, диабетической нефропатии и альбумина (А), $RWTT_{100-60}$ и AIx (Б), а также совокупную модель, учитывающую показатели $RWTT_{100-60}$, AIx и диуреза (А + Б) (рис. 2).

Качественные и количественные признаки, обладающие значимым корреляционным взаимодействием с развитием ИДГ, по результатам однофакторного анализа

Признак	Все пациенты (<i>n</i> = 45)	ИДГ		<i>p</i>	<i>r</i>
		есть (<i>n</i> = 20)	нет (<i>n</i> = 25)		
Объективное обследование					
Возраст, годы	51 [41; 61]	56 [50,3; 62]	43 [31; 55]	0,008	0,391
Остаточный диурез, <i>n</i> (%)	25 (55,5%)	7 (35%)	18 (72%)	0,012	-0,370
Этиология ТПН					
СД 1-го и 2-го типа, <i>n</i> (%)	11 (24%)	2 (10%)	9 (36%)	0,045	-0,301
Лекарственная терапия					
Высокодализируемые лекарственные препараты, <i>n</i> (%)	19 (42%)	13 (65%)	6 (24%)	0,005	0,412
Лабораторные показатели					
Альбумин, г/л	38 [34; 44]	37 [34; 38,75]	43 [36; 45,5]	0,007	-0,394
Параметры артериальной ригидности					
RWTT, м/с	130 [117; 138]	124,5 [114; 132]	133 [118; 152]	0,007	-0,399
RWTT ₁₀₀₋₆₀ , м/с	144 [123,0; 174,0]	124 [112; 144,75]	153 [143; 185]	0,000	-0,546
PWVao ₁₀₀₋₆₀ , м/с	9,9 [7,7; 12,5]	11,5 [8,7; 13,1]	8,8 [7,3; 11,1]	0,021	0,343
ASI, мм рт. ст.	175 [156; 217]	185 [171;266]	164 [140; 201]	0,041	0,305
AIx, %	-14 [-39; 2,0]	2,0 [-4,0; 25,25]	-36,00 [-52,5; -18,0]	0,000	0,677
AIx 75, %	-20 [-41; 0,0]	0,0 [-18,5; 21,75]	-37,0 [-49,0; -17,0]	0,000	0,619

Примечание. Данные представлены в виде абсолютного числа больных (%), медианы (Me) и квартилей (Q_{25} ; Q_{75}), где Q_{25} и Q_{75} — нижний и верхний квартили. СД — сахарный диабет; PWV_{a0} — скорость пульсовой волны в аорте; $RWTT$ — время распространения отраженной волны; ASI — индекс ригидности артерий; AIx — индекс аугментации; 100–60 — приведение показателя к САД = 100 мм рт. ст. и ЧСС = 60 ударов в минуту; 75 — приведение показателя к ЧСС = 75 ударов в минуту.

Таким образом, ИДГ была ассоциирована с возрастом пациента (относительный риск — ОР 3,78; 95% доверительный интервал — ДИ 1,29–11,04) и таким показателем артериальной ригидности, как индекс ауг-

ментации — AIX (ОР 7,75; 95% ДИ 2,65–22,7). Обратная корреляция наблюдалась между развитием ИДГ и временем распространения отраженной волны — RWTT₁₀₀₋₆₀ (ОР 0,27; 95% ДИ 0,14–0,53), наличием диабетической нефропатии (ОР 0,34; 95% ДИ 0,094–1,251), остаточным диурезом (ОР 0,43; 95% ДИ 0,21–0,87) и уровнем альбумина (ОР 0,12; 95% ДИ 0,02–0,79).

Каждый из вариантов математической модели имеет достаточные показатели чувствительности и специфичности, однако включение параметров артериальной ригидности повышает ее предиктивную мощь с AUC 0,886 до AUC 0,978.

Обсуждение

В последние годы наблюдается неуклонный рост числа пациентов с терминальной почечной недостаточностью, требующей проведения заместительной почечной терапии. Количество этих пациентов, преимущественно за счет пациентов, получающих лечение программным ГД, постоянно увеличивается — в среднем на 10% в год [10, 11]. Эта тенденция нашла свое отражение в возросшем интересе научного сообщества к изучению диализной популяции (рис. 3).

Прогресс медицинской науки и техники программного ГД изменил вектор летальности диализной популяции с уремически-ассоциированных состояний на смертность от сердечно-сосудистой патологии [12]. Формированию неблагоприятного гемодинамического статуса способствуют специфические особенности диализной популяции: эндотелиальная дисфункция и процессы макрососудистого ремоделирования артерий крупного и среднего калибра, обуславливающие повышение показателей артериальной ригидности [13]; а также интрадиализные осложнения, затрудняющие подбор антигипертензивной терапии и снижающие адекватность процедуры ГД [14, 15].

Накопленные в настоящее время данные убедительно свидетельствуют, что сосудистая ригидность имеет более тесную корреляцию с уровнем риска развития сердечно-сосудистых осложнений, чем АД в плечевой артерии [16]. В этом контексте особую актуальность представляют неинвазивные методы исследования состояния артерий, которые доступны и удобны в практическом применении и способны решить проблему своевременной диагностики поражения сосудистой стенки.

Заключение

В настоящем исследовании ИДГ имела место у 44% диализных пациентов. Значения показателей AIX $\geq -6,5\%$ и RWTT₁₀₀₋₆₀ $\leq 134,5$ м/с были ассоциированы с большей частотой ИДГ, что может свидетельствовать о ведущей роли прогрессирующей артериальной ригидности в развитии интрадиализных сердечно-сосудистых осложнений. Высокое качество предложенной математической модели прогноза развития ИДГ (AUC 0,978; 95% ДИ 0,945–1,00; $p < 0,0001$) позволяет использовать ее в клинической практике.

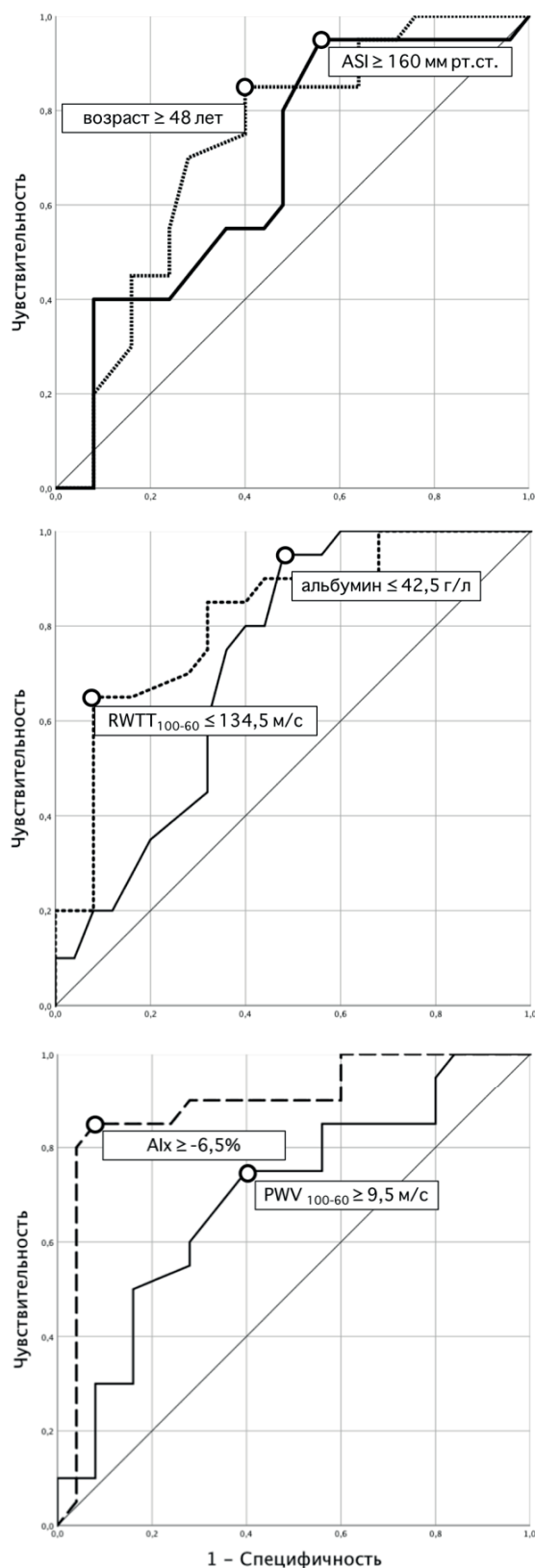


Рис. 1. Пороговые значения количественных признаков по данным ROC-анализа

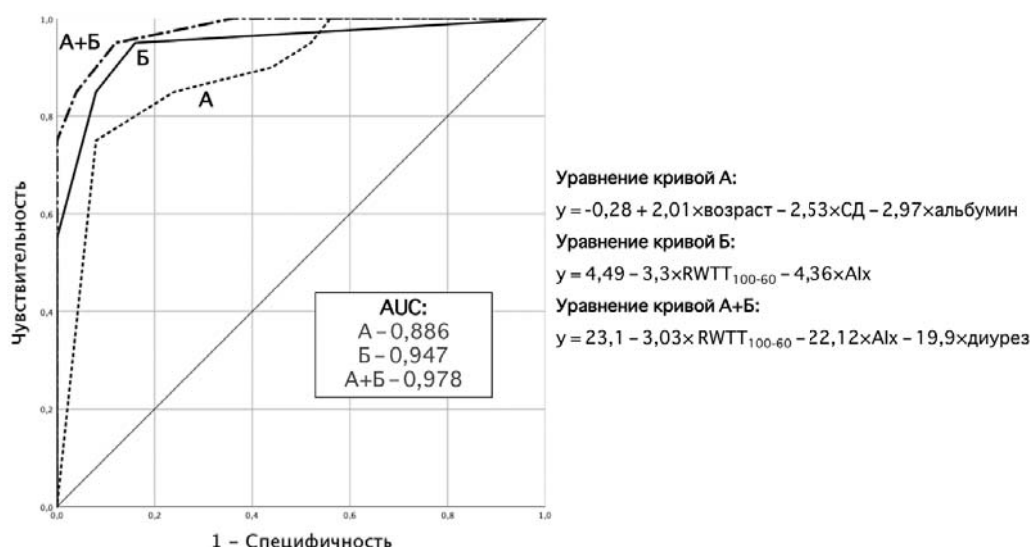


Рис. 2. Значения ROC-кривых моделей логистической регрессии в оценке риска развития ИДГ у пациентов на ГД

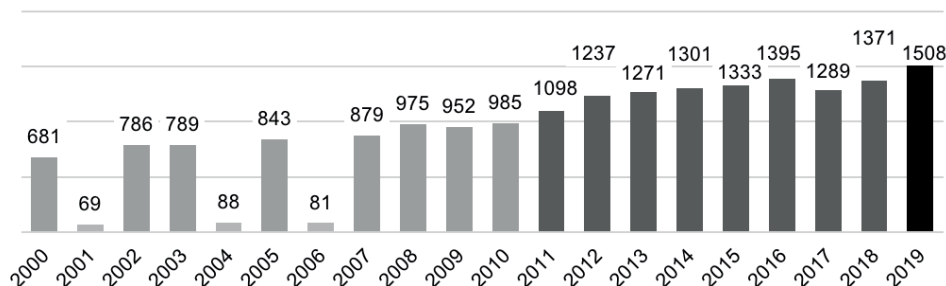


Рис. 3. Динамика количества научных работ, посвященных пациентам на ГД, по данным NSBI

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Van Buren P.N., Inrig J.K. Special situations: Intradialytic hypertension/chronic hypertension and intradialytic hypotension. *Semin Dial.* 2017;30(6):545–52.
2. Van Buren P.N., Kim C., Toto R.D., Inrig J.K. The prevalence of persistent intradialytic hypertension in a hemodialysis population with extended follow-up. *Int. J. Artif. Organs.* 2012;35(12):1031–8.
3. Assimon M.M., Flythe J.E. Intradialytic blood pressure abnormalities: the highs, the lows and all that lies between. *Am. J. Nephrol.* 2015;42(5):337–50. doi: 10.1159/000441982
4. Shamir A.R., Karembeelkar A., Yabes J., Yao Y., Miskulin D., Gassman J. et al. Association of intradialytic hypertension with left ventricular mass in hypertensive hemodialysis patients enrolled in the blood pressure in dialysis (BID). *Kid. Blood Press. Res.* 2018;43(3):882–92. doi: 10.1159/000490336
5. Park J., Rhee C.M., Sim J.J., Kim Y.L., Ricks J., Streja E. et al. A comparative effectiveness research study of the change in blood pressure during hemodialysis treatment and survival. *Kidney Int.* 2013;84(4):795–802. doi: 10.1038/ki.2013.237
6. Yang C.Y., Yang W.C., Lin Y.P. Postdialysis blood pressure rise predicts long-term outcomes in chronic hemodialysis patients: a four-year prospective observational cohort study. *BMC Nephrol.* 2012;13:12. doi: 10.1186/1471-2369-13-12
7. Khan A., Khan A.H., Adnan A.S., Syed Sulaiman S.A., Gan S.H., Khan I. Management of patient care in hemodialysis while focusing on cardiovascular disease events and the atypical role of hyper- and/or hypotension: a systematic review. *Biomed. Res. Int.* 2016;9710965.
8. Assimon M.M., Wang L., Flythe J.E. Intradialytic hypertension frequency and short-term clinical outcomes among individuals receiving maintenance hemodialysis. *Am. J. Hypertens.* 2018;31(3):329–39. doi: 10.1093/ajh/hpx186
9. Georgianos P.I., Sarafidis P.A., Zoccali C. Intradialysis hypertension in end-stage renal disease patients: clinical epidemiology, pathogenesis, and treatment. *Hypertension.* 2015;66(3):456–63. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05858
10. Nongnuch A., Campbell N., Stern E., El-Kateb S., Fuentes L., Davenport A. Increased postdialysis systolic blood pressure is associated with extracellular overhydration in hemodialysis outpatients. *Kidney Int.* 2015;87(2):452–7. doi: 10.1038/ki.2014.276
11. Rubinger D., Backenroth R., Sapozhnikov D. Sympathetic activation and baroreflex function during intradialytic hypertensive episodes. *PLoS One.* 2012;7(5):e36943. doi: 10.1371/journal.pone.0036943
12. Park S.H., Fonkoue I.T., Li Y., DaCosta D.R., Middlekauff H.R., Park J. Augmented Cardiopulmonary Baroreflex Sensitivity in Intradialytic Hypertension. *Kidney Int. Rep.* 2018;3(6):1394–402. doi: 10.1016/j.ekir.2018.07.025
13. Teng J., Tian J., Lv W.L., Zhang X.Y., Zou J.Z., Fang Y. et al. Inappropriately elevated endothelin-1 plays a role in the pathogenesis of intradialytic hypertension. *Hemodial. Int.* 2015;19(2):279–86. doi: 10.1111/hdi.12238
14. Inrig J.K., Van Buren P.N., Kim C., Vongpatanasin W., Povsic T.J., Toto R.D. Intradialytic hypertension and its association with endothelial cell dysfunction. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2011;6(8):2016–24. doi: 10.2215/CJN.11351210
15. Van Buren P.N. Pathophysiology and implications of intradialytic hypertension. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2017;26(4):303–10. doi: 10.1097/MNH.0000000000000334
16. 2013 *Dialysis of drugs.* Michigan USA: University of Michigan College of Pharmacy Renal Pharmacy Consultants LLC Saline. 2013.