

Хрулев Алексей Евгеньевич

**ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫЕ РАССТРОЙСТВА У БОЛЬНЫХ С
ТЕРМИНАЛЬНОЙ СТАДИЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК,
КОРРИГИРУЕМОЙ ПРОГРАММНЫМ ГЕМОДИАЛИЗОМ:
ПАТОГЕНЕЗ, ФАКТОРЫ РИСКА, КЛИНИКА, ТЕРАПИЯ**

3.1.24 – Неврология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Казань – 2023

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

Научный консультант:

Григорьева Вера Наумовна - доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

1. **Каракулова Юлия Владимировна** - доктор медицинских наук, профессор; заведующий кафедрой неврологии и медицинской генетики ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России (г. Пермь)
2. **Машин Виктор Владимирович** - доктор медицинских наук, профессор; заведующий кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской реабилитации ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет» (г. Ульяновск)
3. **Путилина Марина Викторовна** - доктор медицинских наук, профессор; профессор кафедры клинической фармакологии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (г. Москва)

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр неврологии» (г. Москва)

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2023 года в _____ часов на заседании объединенного диссертационного совета 99.2.058.02 при ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России и ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России на базе ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России по адресу: 420012, г. Казань, ул. Бутлерова д.49.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России по адресу: 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49 и на сайте организации <https://kazangmu.ru>

Автореферат разослан «_____» _____ 2023 г.

Учёный секретарь диссертационного совета
кандидат медицинских наук, доцент

**Лапшина Светлана
Анатольевна**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Среди факторов развития сосудистых церебральных расстройств одними из наименее изученных являются хроническая болезнь почек (ХБП) и применение программного гемодиализа (ГД). Считается, что персистенция ХБП и длительное лечение программным ГД могут оказывать отрицательное влияние на риск развития цереброваскулярной патологии и ухудшать прогноз выживаемости данной категории больных (Kelly D.M., 2021). Развитие цереброваскулярных расстройств у диализных пациентов характеризуется высокой летальностью и значительной инвалидизацией выживших пациентов, что определяет актуальность данной медико-социальной проблемы для врачей различных специальностей (неврологов, специалистов диализных центров, нефрологов, реаниматологов, хирургов, реабилитологов и др.).

Согласно прогнозам, к 2040 г. ХБП окажется на 5-м месте среди наиболее частых причин сокращения продолжительности жизни во всем мире (Li P., 2020). В исходе ХБП формируется нефросклероз и терминальная почечная недостаточность, требующая проведения заместительной почечной терапии (ЗПТ) (программного ГД, перитонеального диализа или трансплантации почки). Во всем мире доля ежегодного прироста диализных программ исчисляется 6-12%, при этом, число пациентов, получающих программный ГД, неуклонно увеличивается и составляет более 2,62 млн. пациентов в год. Прогнозируется, что к 2030 г. произойдет двухкратное увеличение данного показателя (Liyanage T., 2015). В РФ, по данным регистра Российского диализного общества, на 31.12.2019 г. насчитывалось более 59 тыс. пациентов диализного периода ХБП, при этом в общей структуре пациентов, получающих ЗПТ, также прослеживается отчетливая тенденция к увеличению доли программного ГД, удельный вес которого в 2019 году достиг 78,4% (Андрусев А.М., 2021).

Степень разработанности темы исследования

Принятым является положение о том, что риск возникновения цереброваскулярных расстройств у пациентов, получающих ГД, многократно

увеличивается (Nayak-Rao S., 2017). Необходимо отметить, что более изученными при ХБП и ГД являются кардиоваскулярные осложнения и факторы риска их развития, а также стратегии кардио-нефропротекции (Ene-Iordache B., 2016). Вместе с тем, цереброваскулярные расстройства у пациентов, находящихся на ГД, остаются не изученными. Суждения о развитии церебральных сосудистых нарушений и принятых в клинических рекомендациях клиничко-лабораторных индикаторах факторов цереброваскулярного риска у данной категории пациентов экстраполируются на основании изучения кардио-ренальных взаимоотношений.

В немногочисленных международных клинических исследованиях приводятся данные по развитию инсульта у лиц азиатской и американской популяции, получавших ГД (Wang H.H., 2014; Hojs F.T., 2014). В то же время, современные национальные популяционные исследования, посвященные проблеме острых и хронических цереброваскулярных нарушений у пациентов, находящихся на программном ГД, отсутствуют. Остаются не изученными частота встречаемости, структура и клинические особенности течения цереброваскулярных расстройств у пациентов, получающих программный ГД различными методами (ГД или гемодиализацию (ГДФ)).

Можно предполагать, что во время нахождения пациента на программном ГД, усугубляется роль факторов цереброваскулярного риска, предшествовавших диализу, и добавляются менее изученные, диализ-ассоциированные факторы, непосредственно связанные с самой процедурой ГД, такие как нарушения фосфорно-кальциевого обмена и кальцификация сосудистой стенки (Lau W.L., 2013), повышение в крови уровней гомоцистеина (ГЦ) (Зобова Д.А., 2016) и β 2-микроглобулина (β 2-M), накопление уремических токсинов и изменение микробиоты кишечника (Rossi M., 2014) и др. В отечественной и зарубежной литературе в настоящее время отсутствует единая принятая классификация факторов цереброваскулярного риска у пациентов, получающих программный ГД. Не определены клиническое значение данных факторов в развитии

цереброваскулярных нарушений, возможные пути и эффективность их коррекции.

В целом, в клинической практике остается нерешенной проблема эффективной профилактики и терапии цереброваскулярных расстройств у пациентов диализного периода ХБП. Недостаточно систематизированы знания об управляемых классических, специфических и диализ-ассоциированных факторах цереброваскулярного риска. Приоритетом работы с этими больными часто оказывается проведение самой процедуры ГД, а не использование возможностей профилактики развития цереброваскулярных заболеваний путем активного управления за указанными факторами. В этой связи важным представляется дальнейшее изучение механизмов, факторов риска, клинических особенностей и путей лечения цереброваскулярных расстройств у пациентов, получающих ЗПТ методом программного ГД.

Цель исследования

Выявить клинические и патогенетические особенности цереброваскулярных расстройств у пациентов с хронической болезнью почек, находящихся на лечении методами гемодиализа/гемодиафильтрации, и разработать подходы к профилактике и терапии сосудистого поражения головного мозга у данного контингента больных.

Задачи исследования

1. Изучить частоту, структуру и клинические особенности острых цереброваскулярных нарушений у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек, находящихся на заместительной почечной терапии методами гемодиализа/гемодиафильтрации.
2. Выяснить клинические особенности и факторы риска хронических цереброваскулярных расстройств у больных, получающих программный гемодиализ.
3. Определить клинико-лабораторные индикаторы факторов цереброваскулярного риска у пациентов, получающих гемодиализ/гемодиафильтрацию.

4. Оценить нейровизуализационные признаки поражения головного мозга, частоту встречаемости и факторы риска церебральной микроангиопатии у пациентов, длительное время находящихся на программном гемодиализе.
5. Исследовать особенности церебральной гемодинамики в их взаимосвязи с клинико-лабораторными индикаторами сосудистого риска для уточнения патогенеза цереброваскулярных расстройств у пациентов, длительное время получающих гемодиализ/гемодиафильтрацию.
6. Изучить эффективность управления клинико-лабораторными показателями, характеризующими цереброваскулярный риск, путем оценки динамики данных индикаторов на фоне проведения пациентам программного гемодиализа и базисной терапии.
7. Изучить эффективность профилактики инсульта у больных, находящихся на гемодиализе/гемодиафильтрации и изменение показателей качества их жизни, путем такой персонифицированной терапии, которая включает достижение целевых уровней клинико-лабораторных показателей цереброваскулярного риска и выбор метода программного гемодиализа.
8. Изучить фолатный статус и состояние микробиоценоза толстой кишки как специфические и диализ-ассоциированные факторы цереброваскулярного риска у пациентов, находящихся на программном гемодиализе, и определить эффективность терапевтических воздействий, направленных на их коррекцию.

Научная новизна

В работе детально описана частота, структура и клинические особенности острых и хронических цереброваскулярных расстройств у пациентов с терминальной стадией ХБП, получающих ЗПТ различными методами программного ГД. Сформулирована концепция потенцирования развития цереброваскулярных расстройств у пациентов, находящихся на ГД/ГДФ, на фоне воздействия классических, специфических и диализ-ассоциированных факторов цереброваскулярного риска. Определены клинико-лабораторные индикаторы этих факторов, воздействие на которые позволяет снизить риск цереброваскулярной патологии у пациентов, получающих ГД и ГДФ. Получены

новые знания о таких специфических и диализ-ассоциированных факторах цереброваскулярного риска как фолатный статус и состояние микробиоценоза толстой кишки.

Подробно описаны нейровизуализационные и ультразвуковые характеристики хронической цереброваскулярной патологии у пациентов, длительное время получающих лечение программным ГД. Показано, что нейровизуализационные признаки церебральной микроангиопатии (ЦМА) различной степени выраженности имеются у всех пациентов, получающих программный ГД в течение длительного времени. Определены факторы риска, прогностически неблагоприятные для тяжелой ЦМА, у пациентов, получающих программный ГД. Установлено, что для указанного контингента больных характерно раннее формирование такого паттерна церебральной гемодинамики как «затрудненная перфузия», развитие которого усугубляется при высоких уровнях интактного паратгормона (иПТГ) и фосфорно-кальциевого произведения ($\text{Ca} \times \text{P}$), наличии интрадиализной гипо-/гипертензии.

Впервые проведена оценка эффективности управления клинико-лабораторными показателями, характеризующими классические, специфические и диализ-ассоциированные факторы цереброваскулярного риска. Показано положительное влияние проведения персонализированной терапии с достижением целевых уровней иПТГ, ферритина, мочевой кислоты, общего холестерина крови, междиализной прибавки веса и показателя дозы диализа на снижение риска развития инсульта/транзиторной ишемической атаки (ТИА). Доказана эффективность коррекции дефицита фолатов и достижения целевых уровней ГЦ для снижения риска инсульта/ТИА. Предложен новый способ коррекции нарушений микробиоты кишечника у пациентов с хронической цереброваскулярной патологией, находящихся на программном ГД, приводящий к снижению в их крови уровней маркеров воспаления и повышению качества жизни (КЖ).

Теоретическая и практическая значимость работы

Представлены и уточнены клинические особенности острых и хронических цереброваскулярных расстройств у пациентов, длительное время находящихся на программном ГД. Определена роль ключевых модифицируемых классических, специфических и диализ-ассоциированных факторов цереброваскулярного риска у данной категории пациентов. Выявлены клинически значимые клинико-лабораторные индикаторы факторов, своевременное воздействие на которые может снизить риск развития острой и хронической цереброваскулярной патологии у пациентов, получающих ГД. Обоснована роль фолатного статуса и микробиоты толстой кишки как дополнительных специфических и диализ-ассоциированных факторов цереброваскулярного риска. Доказана необходимость дифференцированного подхода к мероприятиям по снижению цереброваскулярного риска у пациентов, получающих программный ГД различными методами (ГД/ГДФ).

Представлен и обоснован спектр возможных диагностических и лечебных воздействий, направленных на активное выявление и управление факторами цереброваскулярного риска у пациентов, получающих программный ГД. С целью снижения риска развития и ранней диагностики острых и хронических цереброваскулярных расстройств всем больным, длительное время (более 1 года) получающим лечение программным ГД, доказана целесообразность проведения детального клинико-неврологического осмотра, скринингового нейропсихологического обследования, нейровизуализации и ультразвукового исследования сосудов головы и шеи. Обоснована важность регулярного контроля за выделенными клинико-лабораторными показателями, отражающими персональный цереброваскулярный риск-профиль пациента.

Установлена эффективность управления клинико-лабораторными индикаторами, характеризующими классические, специфические и диализ-ассоциированные факторы цереброваскулярного риска. Полученные в исследовании результаты свидетельствуют о том, что для улучшения КЖ данной категории пациентов и уменьшения вероятности развития у них инсульта/ТИА,

всем больным, помимо проведения самой процедуры ЗПТ, показано проведение персонифицированной терапии с активным достижением целевых уровней по ряду клинико-лабораторных показателей. Применение дополнительной терапевтической стратегии, направленной на нормализацию фолатного статуса и достижение целевого уровня ГЦ, способствует снижению уровня маркеров сосудистого воспаления в крови и профилактике развития у больных данной категории острых цереброваскулярных расстройств. Разработан и апробирован способ коррекции нарушений микробиоты кишечника, позволяющий восстановить эволюционно обусловленный микробиоценоз толстой кишки, снизить уровень маркеров сосудистого воспаления и повысить КЖ пациентов, находящихся на программном ГД.

Методология и методы исследования

Диссертационное исследование базировалось на применении общенаучных методов познания – теоретических и экспериментальных, а также специальных методов с использованием принципов доказательной медицины. В работе использованы следующие специальные методы исследования: клинические, лабораторные, инструментальные, аналитические и статистические. Интерпретация полученных научных результатов, формулировка выводов и положений основывались на логических методах исследования.

Положения, выносимые на защиту

1. Острые цереброваскулярные расстройства у пациентов, с терминальной стадией хронической болезни почек, длительное время получающих программный гемодиализ, имеют дополнительные факторы риска, определяемые патологией почек и гемодиализом, характеризуются высокой частотой развития и существенным преобладанием в структуре ишемического инсульта.
2. Хроническая цереброваскулярная патология, в основе которой лежит макро- и микроангиопатия, выявляется у всех пациентов, длительное время находящихся на программном гемодиализе, имеет свои нейровизуализационные и ультразвуковые особенности, клинически проявляется прежде всего

когнитивными нарушениями и усугубляется под действием специфических и диализ-ассоциированных факторов.

3. Эффективность управления факторами цереброваскулярного риска у пациентов, находящихся на программном гемодиализе, определяется по достижению целевых уровней клинико-лабораторных показателей и выражается в снижении частоты развития инсульта/ТИА и повышении качества жизни больных диализной стадии хронической болезни почек.

Степень достоверности и апробация результатов

Научные положения, выводы и рекомендации получены на большом клиническом материале (всего в исследовании наблюдались 430 пациентов, из которых 339 находились на программном ГД); использовались современные диагностические методы, результаты подвергнуты статистическому анализу и сопоставлены с имеющимися в литературе данными.

Результаты работы внедрены в практическую деятельность врачей отделения для больных с острым нарушением мозгового кровообращения ГБУЗ НО «НОКБ им. Н.А. Семашко», отделения гравитационной хирургии крови и гемодиализа ГБУЗ НО «НОКБ им. Н.А. Семашко», отделений гемодиализа «ФЕСФАРМ НН» в г. Н. Новгород, г. Заволжье, г. Дзержинск, учебный процесс кафедры нервных болезней ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России.

Материалы диссертации были представлены на научно-практической конференции «Актуальные вопросы нефрологии и заместительной почечной терапии» (Н. Новгород, 2013), заседаниях Нижегородского научного общества неврологов (Н. Новгород, 2013; 2014; 2022 г.), III Российском международном конгрессе «Цереброваскулярная патология и инсульт» (Казань, 2014), межрегиональной научно-практической конференции «Сердце и мозг 2017: новые горизонты в лечении сердечно-сосудистых заболеваний» (Н. Новгород, 2017), V межрегиональной научно-практической конференции «Достижения нейронаук: теория и практика» (Н. Новгород, 2017), I Съезде неврологов и психиатров Средневолжского научно-образовательного медицинского кластера с международным участием «Актуальные вопросы клинической неврологии и

психиатрии» (Н. Новгород, 2017), межрегиональной научно-практической конференции, приуроченной к 100-летию ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России и проекту Благотворительного Фонда Константина Хабенского «Актуальные вопросы неврологии для врачей общей практики» (Н. Новгород, 2020), 6-м Конгрессе Европейской Академии Неврологии (он-лайн, 2020), V межрегиональной научно-практической конференции «Вограликовские чтения. Один пациент - командное решение» (Н. Новгород, 2021), Приволжском межрегиональном неврологическом форуме «Неврология и соматика: коморбидный больной» (Н. Новгород, 2021), «Нейрофоруме 2021», посвященному 75-летию научного центра неврологии (Москва, 2021), 2-й международной конференции «Неврология и Нейронауки» (он-лайн, 2021), Приволжском межрегиональном неврологическом форуме с международным участием, приуроченном к 100-летию кафедры нервных болезней ФГБОУ ВО «ПИМУ» «Неврология и соматика: коморбидный больной» (Н. Новгород, 2022), Всероссийской научно-практической конференции «Когнитивные нарушения – эпидемия 21 века: междисциплинарные вопросы диагностики, лечения, реабилитации» (он-лайн, 2022).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 38 научных работ, включая 20 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования РФ (в том числе 5 публикаций в журналах, входящих в Web of science и/или Scopus), и 1 патент на изобретение.

Объем и структура диссертации

Диссертация представлена на 337 страницах машинописного текста. Состоит из введения, 5 глав, включая обзор литературы, описание материалов и методов исследования, описание результатов, а также обсуждения полученных результатов, выводов и практических рекомендаций. Текст диссертации содержит 73 таблицы, 31 рисунок и 4 приложения. Список литературы включает 255 источников, из них 71 – отечественных и 184 – зарубежных.

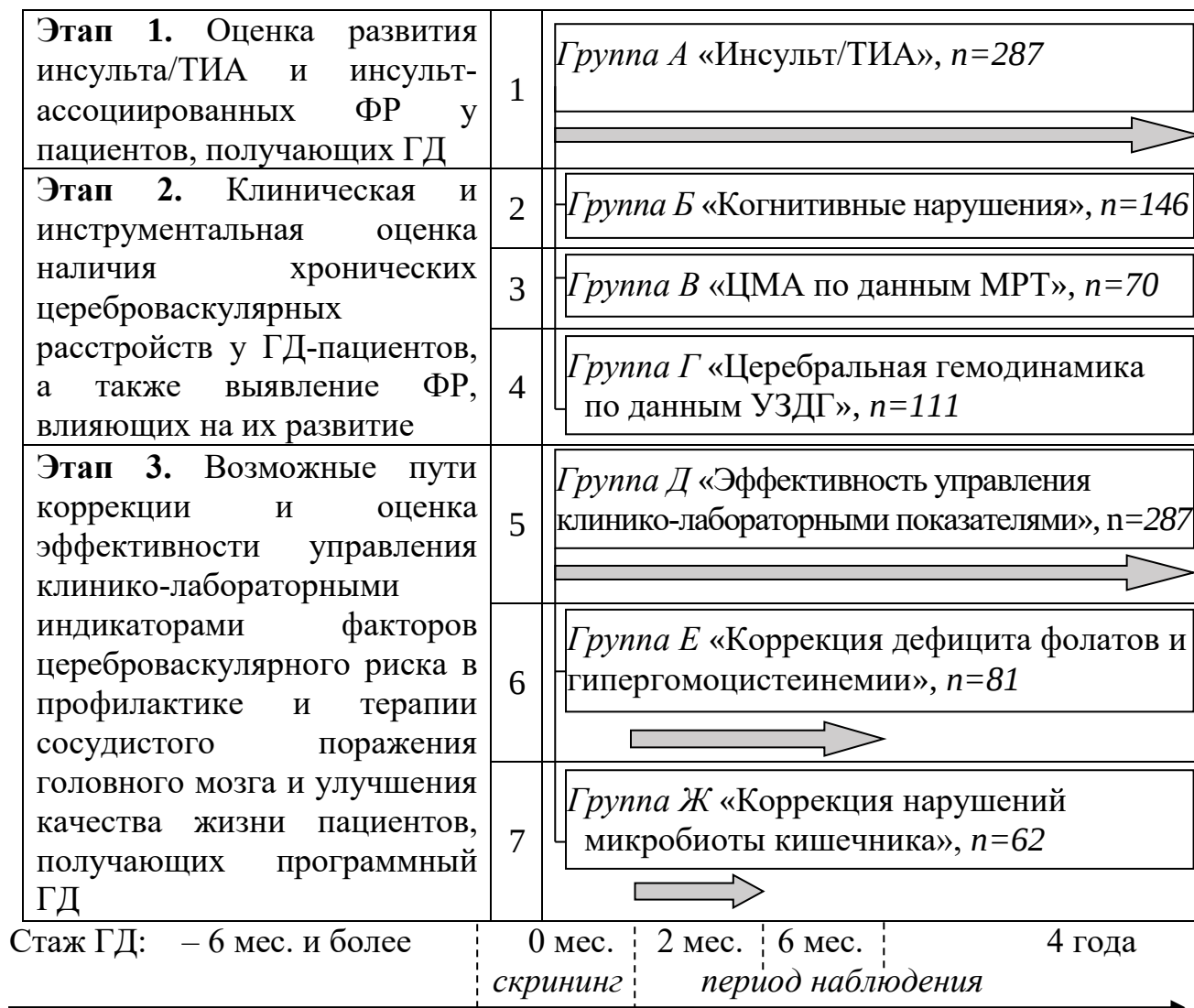
ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Для достижения цели и решения поставленных задач использованы данные обследования и наблюдения за 430 пациентами, среди которых 339 пациентов имели терминальную стадию ХБП С5Д и длительное время (6 мес. и более до начала исследования) получали ЗПТ методом программного ГД (ГД или ГДФ), 20 пациентов имели стадию ХБП С3–С4 (додиализный период), у 71 пациента не имелось заболеваний почек. Лечение амбулаторным ГД пациенты получали в отделении гравитационной хирургии крови и гемодиализа ГБУЗ НО «НОКБ им. Н.А. Семашко» (г. Н. Новгород) и диализных центрах «ФЕСФАРМ НН» и «Нефролайн-НН» (г. Н. Новгород, г. Дзержинск, г. Заволжье). Из 287 пациентов, включенных в основное проспективное исследование, в течение 4 лет (48 месяцев) наблюдались 246 больных (41 пациент выбыл), в течение 1 года (12 месяцев) – 271 больных (16 пациентов выбыло) и 289 больных приняли участие в небольших наблюдательных (2-6 месяцев) и одномоментных исследованиях. Возраст обследованных больных, получавших лечение программным ГД, на момент скрининга составил 55 ± 12 лет, диализный стаж – 31 ± 49 месяцев.

Исследование состояло из 3 этапов и 7 фрагментов, выполненных на различных группах пациентов. На Рисунке 1 приведен дизайн исследования: его этапы, фрагменты, сформированные группы, объем материала и продолжительность наблюдения. Ниже приведен перечень фрагментов исследования с краткой характеристикой групп, указанием сущности решаемых задач и методологии исследования. *Фрагмент 1*: изучали развитие первичных симптомных репортируемых инсультов/ТИА у пациентов, получавших ГД/ГДФ, а также клинико-лабораторные индикаторы факторов риска развития инсульта в данной категории больных (когорта «А», 236 пациентов (183 пациента находились на ГД, 53 пациента – на ГДФ) и 51 здоровый человек). Тип исследования: проспективное наблюдательное контролируемое. Продолжительность наблюдения – 4 года. *Фрагмент 2*: изучение клинических особенностей и факторов риска хронических цереброваскулярных расстройств

(группа «Б», 96 пациентов и 50 здоровых лиц), а также клинико-лабораторных индикаторов, характеризующих этот риск, у диализных пациентов. Тип исследования: одномоментное контролируемое. *Фрагмент 3*: изучение нейровизуализационных признаков поражения головного мозга, частоты встречаемости и факторов риска ЦМА у пациентов, длительное время получавших лечение программным ГД (группа «В», 70 пациентов). Тип исследования: одномоментное.



Примечание: n – количество исследуемых пациентов; ТИА – транзиторная ишемическая атака; ФР – факторы риска; ГД – гемодиализ; ЦМА – церебральная микроангиопатия; МРТ – магнитно-резонансная томография; УЗДГ – ультразвуковая доплерография

Рисунок 1 – Дизайн исследования: этапы, фрагменты, сформированные группы, объем выборки и продолжительность наблюдения

Фрагмент 4: изучение особенностей церебральной гемодинамики и параметров, влияющих на мозговой кровоток, у пациентов, длительное время получавших ГД/ГДФ (группа «Г», 80 пациентов и 31 здоровый человек). Тип исследования: одномоментное контролируемое. *Фрагмент 5:* 1) изучение динамики клинико-лабораторных показателей, характеризующих цереброваскулярный риск, на фоне проведения программного ГД и базисной терапии; 2) изучение эффективности профилактики инсульта у обследованных больных и изменение показателей качества их жизни путем персонифицированной терапии, которая включала достижение целевых уровней клинико-лабораторных показателей и выбор метода программного ГД (когорта «Д», 236 пациентов и 51 здоровый человек). Тип исследования: проспективное наблюдательное контролируемое. Продолжительность наблюдения – 4 года. *Фрагмент 6:* изучение уровня содержания фолиевой кислоты в плазме крови пациентов, находившихся на длительном лечении программным ГД, а также роли коррекции дефицита фолатов и достижения целевых уровней ГЦ как способа снижения частоты развития инсультов/ТИА и улучшения показателей КЖ данной категории пациентов (когорта «Е», 41 ГД-пациент, 20 пациентов додиализного периода ХБП, 20 здоровых лиц). Тип исследования: проспективное наблюдательное рандомизированное контролируемое. Продолжительность наблюдения – 6 месяцев. *Фрагмент 7:* изучение состояния микробиоценоза толстой кишки как дополнительного специфического и диализ-ассоциированного фактора цереброваскулярного риска у пациентов, получавших программный ГД, а также оценка эффективности включения иммобилизованного синбиотика в комплексы стандартной диетотерапии и влияние проведенного терапевтического воздействия на уровень маркеров сосудистого воспаления в крови, частоту развития инсультов/ТИА и показатели КЖ больных (когорта «Ж», 62 пациента). Тип исследования: проспективное наблюдательное рандомизированное контролируемое. Продолжительность наблюдения – 2 месяца.

Комплекс исследований включал клинико-неврологическое обследование и физикальный осмотр с дополнительной количественной оценкой КЖ пациента,

состояния когнитивных функций, эмоциональной и вегетативной сфер, а также проведение нейровизуализации, исследование церебральной гемодинамики, лабораторное обследование.

Клинико-неврологическое обследование осуществлялось согласно общепринятой методике неврологического осмотра. При оценке физикальных и антропометрических данных учитывались пол пациента, его возраст, рост, междиализная прибавка веса пациента, «сухой» вес диализного больного. При сборе анамнеза и анализе медицинской документации отдельное внимание уделялось информации о диализном стаже; проводимом методе программного ГД (ГД или ГДФ); кратности проведения диализных процедур и общем эффективном диализном времени; отсутствии у пациента фибрилляции предсердий или иных форм кардиальных дисритмий; данных о коморбидных заболеваниях и этиологии ХБП; клинико-анамнестических данных о предшествовавших текущему осмотру сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событиях. У каждого пациента рассчитывался индекс коморбидности Чарлсона (Charlson M.E., 1987). В диализных листах отдельное внимание уделялось преддиализному уровню артериального давления (АД), факту наличия за последние 6 месяцев эпизодов интрадиализной гипертензии (повышение систолического АД (САД) >10 мм рт.ст. после процедуры ГД более чем в 4 из 6 сеансов) или интрадиализной гипотонии (снижение САД более чем на 20 мм рт.ст. или снижение среднего АД более чем на 10 мм рт.ст.). Кардиоваскулярная форма вегетативной диализной полиневропатии (ПНП) диагностировалась при наличии хотя бы одного из следующих показателей: ортостатической гипотензии (снижение АД >30 мм рт.ст.), отсутствии ускорения частоты сердечных сокращений (ЧСС) на вдохе и его урежения на выдохе более чем на 10 уд/мин, постоянной тахикардии в покое, фиксированного сердечного ритма по предоставленным данным ЭКГ-мониторирования (разница между максимальной и минимальной ЧСС <14 уд/мин) или отсутствии ночного снижения АД при проведении суточного мониторинга.

Скрининговое нейropsychическое исследование и диагностика выраженных когнитивных нарушений проводились с помощью методики Мини-Ког (Borson S., 2003); для выявления умеренных и выраженных когнитивных нарушений использовали Монреальскую Шкалу оценки когнитивных функций (MoCA-тест) (Nasreddine Z.S., 2005) и Шкалу оценки neuropsychологического статуса по методике Сент-Луисского Университета (SLUMS) (Tariq S.H., 2006). Исследование по оценке КЖ проводили с использованием опросника RAND SF-36 (Ware J.E., 1992). МР-сканирования головного мозга пациентов проводились на МР-томографе с величиной магнитной индукции 1,5 Тесла. Анализ нейровизуализационных признаков ЦМА проводился в соответствии с международными МРТ-стандартами описания нейровизуализационных признаков ЦМА, рекомендациями STRIVE (Wardlaw J.M., 2013). Количественная оценка общей выраженности МР-изменений, характерных для ЦМА, проводилась по шкале «Болезни церебральных малых сосудов» (БЦМС) (Yilmaz P., 2018). Исследование церебральной гемодинамики проводилось с помощью ультразвуковой доплерографии (УЗДГ) и дуплексного сканирования сосудов головы и шеи. Идентификацию микроорганизмов и оценку состояния микробиоты кишечника осуществляли на времяпролетном MALDI-ToF-масс-спектрометре. Исследование общего анализа крови (количества эритроцитов (Er) и тромбоцитов (Tr), уровня гемоглобина (Hb), гематокрита (Ht)) проводилось на автоматическом гематологическом анализаторе «BC-2300». Рутинные биохимические анализы крови (щелочная фосфатаза (ЩФ), кальций (Ca) и фосфор (P) крови, общий холестерин, липопротеины низкой плотности (ЛПНП), ферритин, сывороточное железо, С-реактивный белок (С-РБ), мочевины, креатинин, мочевины, альбумин, общий белок) выполнялись на автоматическом биохимическом анализаторе «HUMASTAR 600». Исследования уровней иПТГ, β 2-М и интерлейкина-6 (ИЛ-6) проводились с использованием иммуноферментного анализа. Количественное содержание уровней ГЦ крови определяли с помощью хемилюминесцентного иммуноанализа. Анализ уровней фолиевой кислоты (ФК) плазмы крови исследуемых проводили методом

высокоэффективной жидкостной хроматографии. Отдельно рассчитывался ряд других клинико-лабораторных показателей: скорость клубочковой фильтрации (по формуле исследования СКД-EPI); индексы диализной дозы $spKt/V$ (основной показатель адекватности диализа по выведению мочевины) и URR (дополнительный показатель дозы диализа, уровень снижения мочевины); уровень общего Ca сыворотки, скорректированного на альбумин; $Ca \times P$ (показатель фосфорно-кальциевого обмена).

Статистическую обработку данных проводили с помощью программ «Microsoft Excel», «STATGRAPHICS Centurion», «Statistica», «SPSS», «PSPP» (2020) и «JASP» (Version 0.16, 2021). Уровнем значимости α считали 5%, для оценки статистической достоверности рассчитывали p -значение и/или 95% доверительный интервал. Проверка на нормальность метрических данных для независимых выборок проводилась с помощью теста Колмогорова-Смирнова. При условии, что распределение изучаемых показателей не отличалось от нормального, применяли параметрические методы. Если распределение признака отличалось от нормального, то использовались непараметрические критерии. Описательная статистика для количественных признаков с нормальным распределением была представлена в виде $M \pm \sigma$, где M – среднее арифметическое, σ – стандартное отклонение среднего арифметического значения. При описании количественных данных с распределением, отличающимся от нормального, использовали Median [$Q1$; $Q3$], где Median – медиана, [$Q1$; $Q3$] – интерквартильный интервал. Для оценки достоверности отличия количественных данных в двух независимых группах использовали Student's t -test (при нормальном распределении) и тест Mann-Whitney (при распределении, отличающемся от нормального), в трех независимых группах – критерий Kruskal-Wallis. При необходимости учитывался эффект множественных сравнений с применением поправки Бонферрони. При сравнении долей в независимых выборках использовали χ^2 (Хи-квадрат) Pearson, в случаях сравнения выборок малого объема использовали двухсторонний точный критерий Fisher. Корреляционный анализ проводили с помощью метода

Spearman. Прогностическая значимость признаков, выраженных в бинарном виде, оценивалась путем определения отношения шансов (ОШ). Для факторного анализа использовали метод главных компонент и метод вращения Varimax с нормализацией Кайзера. Число факторов отбиралось на основе критерия «каменной осыпи».

Результаты исследования

Острые цереброваскулярные нарушения и факторы, определяющие их развитие, у пациентов, находящихся на длительном программном ГД

За 4-хлетний период исследования из 236 пациентов получавших программный ГД (*фрагмент 1, когорта «А»*), первичные симптомные репортируемые острые цереброваскулярные нарушения развились у 31 пациента (13,1%), а именно: 25 инсультов (10,6%) (19 ишемических (8,1%) и 6 геморрагических (2,5%)), 4 ТИА (1,7%) и 2 случая субарахноидального кровоизлияния (САК) (0,8%) (Рисунок 2).

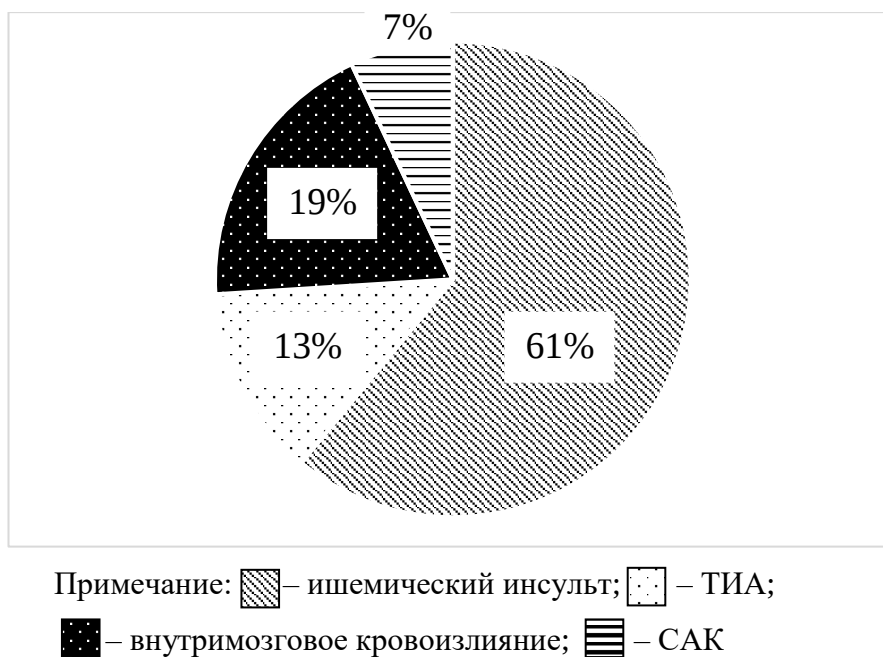


Рисунок 2 – Структура острых цереброваскулярных расстройств у пациентов, находившихся на лечении методами гемодиализа/гемодильтрации за 4-хлетний период наблюдения

Заболеваемость инсультом (частота новых случаев инсультов за год) составила 26,5 на 1 тыс. пациентов в год, что десятикратно превысило аналогичный показатель в общей популяции РФ (2,6 на 1 тыс. пациентов в год)

(Пирадов М.А., 2019). Средний возраст пациентов, получавших программный ГД, с развившимся инсультом составил 62 года. В структуре основных причин смерти пациентов, длительное время получавших программный ГД, репортируемый инсульт составил 23,5%. При анализе кумулятивной частоты развития инсульта в зависимости от метода проводимого программного ГД (ГД или ГДФ) отмечалась тенденция к уменьшению частоты развития инсульта в группе ГДФ (7,5% в группе ГДФ против 11,5% в группе ГД), однако сопряженность анализируемых кумулятов не достигала взаимосвязи на статистически значимом уровне ($p=0,07$, Хи-квадрат Pearson).

Среди всех возможных причин развития терминальной стадии ХБП у пациентов, получавших программный ГД, только наличие сахарного диабета (13,259, $p=0,001$) было сопряжено с последующим развитием у них инсульта. Также наиболее значимыми предикторами развития инсульта у наблюдавшихся на протяжении 4-х лет пациентов, получавших программный ГД, по данным анализа таблиц сопряженности (Хи-квадрат Pearson), являлись следующие: наличие синдрома артериальной гипертензии (АГ) (3,953, $p=0,047$), ишемической болезни сердца (ИБС) (12,881, $p=0,001$), сердечно-сосудистых событий в анамнезе (53,823, $p=0,001$), вторичного гиперпаратиреоза (35,490, $p=0,001$), кардиоваскулярной формы вегетативной диализной ПНП (16,723, $p=0,001$), атеросклеротических бляшек церебральных сосудов (11,658, $p=0,001$), тяжелой ЦМА (3-4 балла по шкале БЦМС) (9,979, $p=0,003$) и высокого индекса коморбидности Чарлсона (5 баллов и более) (8,904, $p=0,006$). Развитие инсульта у пациентов, получавших ГД, было сопряжено с большей частотой развития у них летального исхода (6,850, $p=0,009$, Хи-квадрат Pearson).

Клинико-лабораторными индикаторами, отражающими классические, специфические и диализ-ассоциированные факторы острого цереброваскулярного риска, являлись: 1) *низкие показатели белково-энергетической недостаточности* в крови (альбумин сыворотки (4,700, $p=0,001$), общий белок (3,430, $p=0,001$) и общий холестерин (3,206, $p=0,001$); 2) *высокие значения маркеров сосудистого и системного воспаления крови*

(мочевая кислота (3,243, $p=0,001$) и $\beta 2$ -М крови (3,289, $p=0,001$)); 3) *высокие показатели нарушенного фосфорно-кальциевого обмена* (Са сыворотки, скорректированный на альбумин (2,989, $p=0,003$), уровни Р (2,583, $p=0,010$) и Са (2,092, $p=0,037$) сыворотки, а также Са $\times$ Р (2,116, $p=0,035$); 4) *низкие значения показателей красной крови* (Hb (2,308, $p=0,022$) и Ht крови (2,107, $p=0,036$, Хи-квадрат Pearson)).

Хронические цереброваскулярные расстройства у пациентов, находящихся на длительном программном гемодиализе, и факторы, определяющие их возникновение

Исследование по изучению клинически манифестных хронических цереброваскулярных расстройств у пациентов, длительное время находящихся на программном ГД (*фрагмент 2, когорты «Б»*), показало, что данные нарушения выявлялись более чем у 80% пациентов, проявляясь преимущественно умеренными и выраженными когнитивными нарушениями (КН). Преобладали модально-неспецифические нарушения памяти/внимания и регуляторная дисфункция, например: снижение «беглости речи» (<11 слов за 1 мин. в МоСА отмечалось у 40% обследованных, нарушение «абстрагирования» (<2 баллов по МоСА) – у 35%. КН встречались у пациентов, получавших ГД, значительно чаще по сравнению с лицами в додиализном периоде ХБП ($p=0,048$) и лицами, не имевшими патологии почек ($p=0,039$, тест Mann-Whitney). Частота встречаемости умеренных и выраженных КН у пациентов, получавших программный ГД, по данным различных нейропсихологических шкал, приведены на Рисунке 3. Выраженность КН у пациентов, получавших программный ГД, коррелировала положительно с возрастом пациентов ($r=0,297$, $p=0,05$) и длительностью (годы) диализного стажа ($r=0,335$, $p=0,04$) (Рисунок 4) и отрицательно – с величиной индекса $spKt/V$ ($r=-0,302$, $p=0,05$, Spearman).

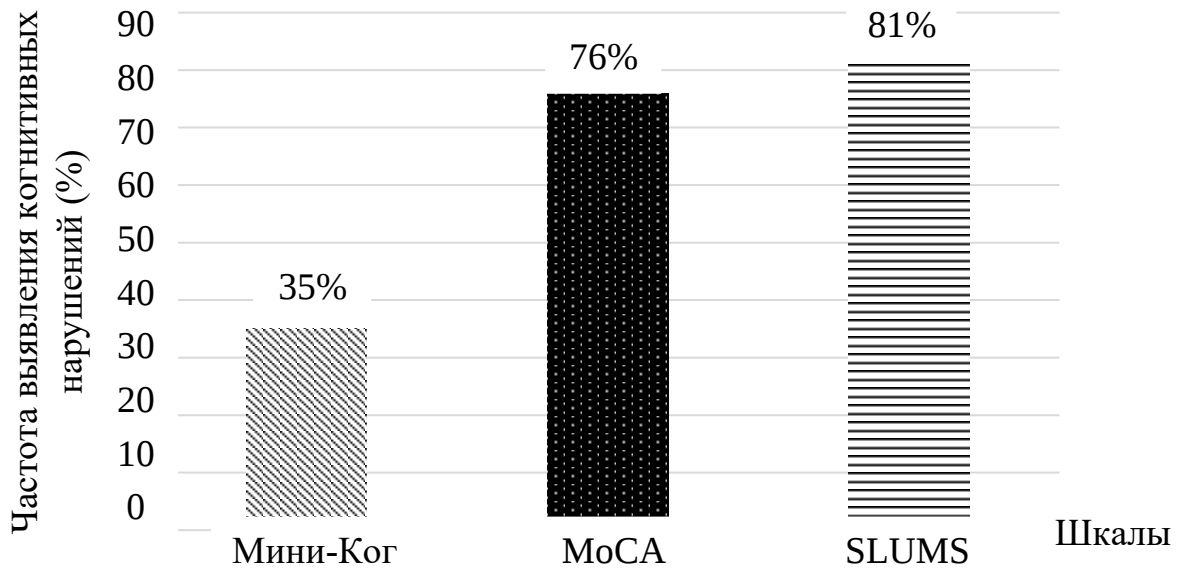


Рисунок 3 – Частота встречаемости умеренных и выраженных когнитивных нарушений (%) у обследованных пациентов, получавших программный гемодиализ, по данным различных нейропсихологических шкал

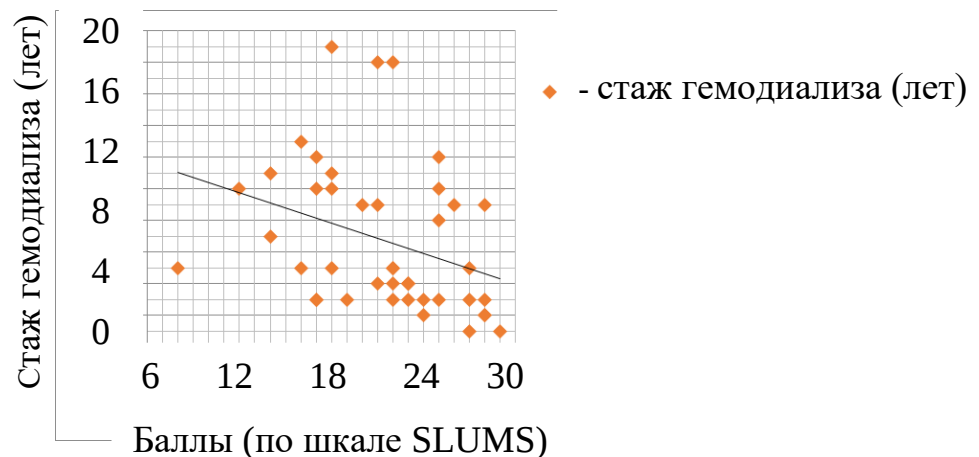


Рисунок 4 – Диаграмма рассеивания, отражающая статистически значимую корреляцию между стажем диализа пациента и ухудшением его когнитивных функций по шкале SLUMS

Оценку оптимальности состояния клинико-лабораторных показателей в развитии хронической цереброваскулярной патологии у диализных пациентов проводили методом факторного анализа, по-отдельности, для пациентов, получавших ГДФ, и пациентов, находившихся на ГД (суммарный % дисперсии

выделенных факторов у пациентов, получавших ГДФ, составил 82,012%, у пациентов, получавших ГД – 77,634%).

Изучение фолатного статуса у пациентов, получавших в течение длительного времени программный ГД (*фрагмент 6, когорта «Е»*), выявило низкие уровни водорастворимого витамина В9 (синоним, ФК) у подавляющего большинства (38 из 41 (93%)) пациентов. В среднем содержание ФК в плазме крови, непосредственно после процедуры ГД, составило 47% (от нижней границы нормы 6–20 нг/мл, принятой Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ)). Большинство пациентов (78%), получавших программный ГД, имели выраженный дефицит ФК (менее 50% от нижней границы нормы). У пациентов в додиализном периоде ХБП, а также у здоровых лиц средний уровень ФК оставался в норме и превышал аналогичный показатель пациентов, находившихся на ГД, в 4,7 и 6,5 раза соответственно (Рисунок 5).

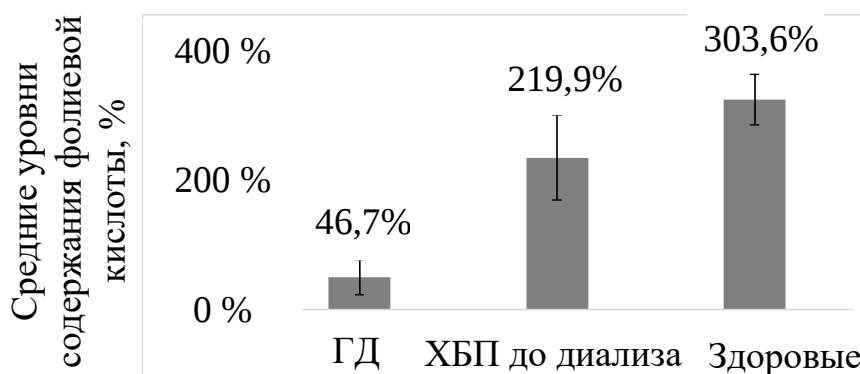


Рисунок 5 - Средние уровни содержания фолиевой кислоты в плазме крови исследованных групп (относительно нижней границы нормы), %

Изучение видового состава микробиоценоза толстой кишки у пациентов, получавших ГД (*фрагмент 7, когорта «Ж»*) было обусловлено имеющимися данными о вероятности уменьшения количества уремических токсинов и явлений сосудистого воспаления в крови диализных пациентов на фоне нормализации видового состава кишечного микробиоценоза и снижения количества протеолитических микроорганизмов. Исследование выявило дисбиотические изменения микробиоценоза толстой кишки различной степени выраженности у 100% обследованных больных. В составе микробиоты

кишечника отмечалось отсутствие или угнетении лакто- и бифидофлоры и увеличение количества и видового разнообразия условно-патогенных и патогенных микроорганизмов родов *Bacteroides*, *Clostridium*, *Collinsella*, *Eggerthella* и др.

Изучение нейровизуализационных признаков поражения головного мозга (фрагмент 3, группа «В») показало, что у 100% обследованных пациентов (средний возраст $53,0 \pm 14,2$ лет), длительное время получавших программный ГД (средний стаж ГД – $70,0 \pm 39,5$ месяцев), выявлялись нейровизуализационные признаки ЦМА. В их структуре наиболее частыми являлись расширение периваскулярных пространств (ПВП) и гиперинтенсивность белого вещества (ГИБВ). Подробная характеристика обнаруженных МР-признаков ЦМА в соответствии с рекомендациями STRIVE приведена в Таблице 1.

Таблица 1 – Характеристики нейровизуализационных признаков ЦМА у пациентов, длительно получавших программный гемодиализ (в соответствии с рекомендациями STRIVE)

<i>Характеристики</i>	<i>% / n</i>
1. Наличие недавних малых субкортикальных инфарктов	2,9/2
2. Наличие постишемических лакун предположительно сосудистого генеза	35,7/25
3. Наличие, характер и степень выраженности ГИБВ по количеству очагов	
1. Очаговая ГИБВ	81,4/57
2. Сливные очаги	31,4/22
3. Диффузная ГИБВ в перивентрикулярных отделах	52,9/37
4. Наличие и локализация микрокровоизлияний	47,1/33
1. Супратенториальные	36,4/12
2. В области подкорковых ядер	45,5/15
3. Инфратенториальные	18,1/6
5. Наличие кортикальной атрофии	67,1/47
6. Наличие расширений периваскулярных пространств и их кол-во	100/70
- из них множественные ($<0,5$ мм, $n>10$)	91,4/64

Примечание: ГИБВ – гиперинтенсивность белого вещества

Основными клиническими проявлениями ЦМА явились КН различной степени выраженности (82,9%, $n=58$), эмоциональные расстройства (61,4%, $n=43$), расстройства сна (38,6%, $n=27$), псевдобульбарный синдром (17,1%,

n=12), нарушения ходьбы (8,6%, n=6), острые лакунарные синдромы (чисто двигательный, чисто чувствительный, сенсо-моторный, атактический варианты, а также вариант «дизартрия-неловкая рука») (7,1%, n=5) и нарушения тазовых функций (4,3%, n=3).

МР-признаки ЦМА по шкале БЦМС были обнаружены у всех обследованных пациентов. Легкая ЦМА (1–2 балла по шкале БЦМС) была диагностирована у 38 пациентов (54,3%), тяжелая ЦМА (3–4 балла по шкале БЦМС) – у 32 (45,7%). Для прогноза развития тяжелой ЦМА у диализных пациентов имели значение наличие неконтролируемой АГ (ОШ 1,85, $p<0,05$), интрадиализной гипертензии (ОШ 2,8, $p<0,05$), кардиоваскулярной формы диализной вегетативной ПНП (ОШ 2,75, $p<0,05$), сахарного диабета 2 типа (ОШ 5,7, $p<0,05$) и длительного стажа диализа (более 50 месяцев) (ОШ 3,1, $p<0,05$).

При изучении ультразвуковых особенностей мозгового кровотока у 80 пациентов, длительное время получавших лечение программным ГД (*фрагмент 4, когорта «Г»*), установлено, что церебральная гемодинамика у обследованных пациентов в разных возрастных группах, принятых ВОЗ, отличалась. Оценивались показатели линейной скорости церебрального кровотока (ЛСК) в средних мозговых (СМА) и общих сонных артериях (ОСА), а также показатели периферического сопротивления (индекс резистентности (RI), пульсационный индекс (PI) и систоло–диастолическое отношение (SD) (Гайдар Б.В., 2008). С помощью дуплексного сканирования сосудов головы и шеи оценивались степени атеросклеротического поражения ОСА, наружных и внутренних сонных артерий.

У пациентов исследованных возрастных групп атеросклеротические бляшки в ОСА, наружных и/или внутренних сонных артериях определялись в подавляющем большинстве случаев, а именно: в 60% случаев – в возрасте 18–44 лет; в 92,5% случаев – в 45–59 лет и 93,3% случаев – у пациентов 60 лет и старше. Средняя степень выраженности стеноза (после исключения выбросов) в группе 18–44 лет составила 30%; в группе 45–59 лет – 35%; у пациентов старше 60 лет – 50%; без учета возраста – 35%. Выявленные различия в степени выраженности атеросклеротического поражения в бассейне ОСА между пожилыми пациентами

и другими возрастными группами обследованных пациентов определялись как статистически значимые ($p < 0,05$, тест Mann-Whitney).

Результаты проведенного анализа показателей средних ЛСК и индексов периферического сопротивления в бассейне СМА у пациентов разных возрастных групп представили в Таблице 2.

Таблица 2 - Анализ показателей средних линейных скоростей церебрального кровотока М и индексов периферического сопротивления (PI, RI и SD) в бассейне СМА у обследованных пациентов разных возрастных групп

	Молодой возраст (18 – 44 года)		Средний возраст (45 – 59 лет)		Пожилой возраст (60 лет и старше)	
Показатель	левая/правая	паттерн	левая/правая	паттерн	левая/правая	паттерн
М	N/N или ↑	Формирующаяся «затрудненная перфузия»	N или ↑/N	«Затрудненная перфузия»	N или ↓/↓	Выраженная «затрудненная перфузия»
PI	↑/↑		↑/N или ↑		↑/↑	
RI	N или ↑/↑		N или ↑/↑		↑/↑	
SD	N или ↑/N		N или ↑/↑		↑/↑	

Примечание: СМА – средняя мозговая артерия; М – средняя линейная скорость кровотока (см/сек); PI – пульсационный индекс; RI – индекс резистентности; SD – систоло-диастолическое отношение; N – норма; ↑ – повышение показателя относительно верхнего диапазона нормы; ↓ – снижение показателя относительно нижнего диапазона нормы

В целом, особенности мозговой гемодинамики у пациентов среднего и пожилого возраста характеризовались снижением показателей ЛСК и повышением показателей периферического сопротивления, что свидетельствовало о нарастании паттерна «затрудненной церебральной перфузии» в более старших возрастных группах пациентов, находившихся на программном ГД. Сравнительный анализ показателей церебрального кровотока у пациентов изучаемых трех возрастных групп показал наличие статистически значимых различий ($p < 0,05$, тест Mann-Whitney) по показателям линейной скорости церебрального кровотока (средней ЛСК М) и показателям периферического сопротивления (индексам RI и PI в бассейне СМА).

Основным паттерном мозговой гемодинамики в бассейне СМА у обследованных пациентов среднего и пожилого возраста, и в группе в целом (без учета возраста) являлся паттерн «затрудненной перфузии» (Рисунок 6).

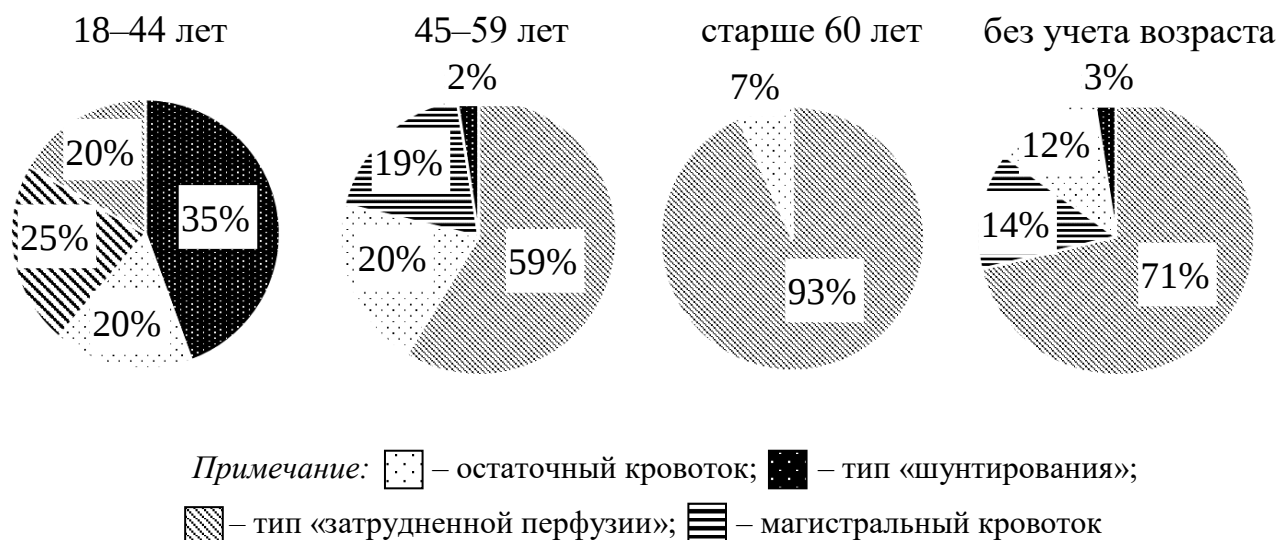


Рисунок 6 – Доли (%) различных доплерографических паттернов церебрального кровотока в бассейне СМА (с учетом возрастной группы и без) среди пациентов, находившихся на длительном программном гемодиализе

Клинико-лабораторными показателями, определявшими «затрудненную церебральную перфузию» у пациентов средних лет (45–59 лет), оказались высокий уровень $\text{Ca} \times \text{P}$ ($\geq 4,51$) (6,155, $p=0,014$) и наличие у пациента интрадиализных гипо- (9,799, $p=0,002$) и гипертонии (5,013, $p=0,026$). У пациентов старше 60 лет «затрудненная церебральная перфузия» в бассейне СМА была ассоциирована с повышенными показателями уровней иПТГ (>600 пг/мл) (5,926, $p=0,015$) и $\text{Ca} \times \text{P}$ ($\geq 4,51$) (8,167, $p=0,005$, Хи-квадрат Pearson).

Эффективность управления клинико-лабораторными индикаторами, характеризующими классические, специфические и диализ-ассоциированные факторы цереброваскулярного риска, в профилактике и терапии сосудистого поражения головного мозга и улучшении качества жизни пациентов, получающих программный гемодиализ

Вначале изучали динамику клинико-лабораторных показателей, характеризующих цереброваскулярный риск, за 4-хлетний период проведения

программного ГД и базисной терапии (*фрагмент 5, когорта «Д»*). У пациентов за период наблюдения отмечались относительно стабильные уровни проанализированных клинико-лабораторных показателей. Положительная динамика заключалась в улучшении показателей фосфорно-кальциевого обмена (снижении уровней P (3,358, $p=0,001$) и Ca $\times$ P (5,269, $p=0,001$)). Кроме этого, отмечалось снижение Ht (4,014, $p=0,001$) и уровня Tr крови (4,200, $p=0,001$), а также ухудшение показателей азотистого обмена (увеличение креатинина крови до диализа (1,995, $p=0,047$) (Student's t-test)). Необходимо отметить, что у пациентов с развившимся инсультом, по сравнению с пациентами без развития инсульта, отсутствовала положительная динамика по указанным показателям фосфорно-кальциевого обмена и наблюдалась тенденция к увеличению уровня Eг в крови (-2,022, $p=0,055$).

Далее в этой же когорте больных изучали роль персонифицированной терапии и влияние достижения целевых уровней клинико-лабораторных показателей на развитие инсультов/ТИА за 4 года участия в основной части наблюдательного исследования. В Таблице 3 представлены градации изучавшихся клинико-лабораторных индикаторов сосудистого риска и проанализированные критерии достижения/недостижения целевых показателей.

Проведение персонифицированной терапии с достижением целевых уровней по ряду клинико-лабораторных показателей было сопряжено со снижением риска развития инсульта у пациентов, получавших программный ГД в течение 4-хлетнего периода лечения. В частности, сопряженными с уменьшением риска развития инсульта оказались достижения целевых показателей по уровням иПТГ (<600 пг/мл) (51,913, $p=0,001$), ферритина (100–800 мкг/л) (4,588, $p=0,032$), мочевой кислоты (<420 мкмоль/л для мужчин и <360 мкмоль/л для женщин) (46,060, $p=0,000$), общего холестерина крови (≥ 5 ммоль/л) (8,851, $p=0,003$), междиализной прибавки веса пациента ($\leq 2,5$ кг) (10,485, $p=0,001$) и индексам адекватности проводимого диализа (URR (>65%) (15,244, $p=0,001$), spKt/V (>1,4) (15,435, $p=0,001$, Хи-квадрат Pearson)).

Таблица 3 - Проанализированные клинико-лабораторные показатели, рекомендованные для ведения пациентов, получающих программный ГД, и градации изучавшихся целевых показателей [*]

Клинико-лабораторные показатели	Критерии достижения принятых ЦП	
	ЦП достигнут	ЦП не достигнут
Нб крови	95-120 г/л	<95 г/л или >120 г/л
Общий холестерин крови	≥5 ммоль/л	<5 ммоль/л
Альбумин сыворотки крови (с поправкой на СД)	≥40 г/л для пациентов без СД, ≥35 г/л для пациентов с СД	<40 г/л для пациентов без СД, <35 г/л для пациентов с СД
Общий Са крови (корректированный на альбумин)	2,1-2,5 ммоль/л	<2,1 ммоль/л или >2,5 ммоль/л
Р сыворотки крови	0,87-1,78 ммоль/л	<0,87 ммоль/л или >1,78 ммоль/л
Са×Р	<4,51	≥4,51
Щелочная фосфатаза крови	53-128 Е/л для мужчин и 42-98 Е/л для женщин	<53 Е/л или >128 Е/л для мужчин и <42 Е/л или >98 Е/л для женщин
иПТГ крови	<600 пг/мл	≥600 пг/мл
Ферритин крови	100-800 мкг/л	<100 мкг/л или >800 мкг/л
Мочевая кислота крови	<420 мкмоль/л для мужчин и <360 мкмоль/л для женщин	≥420 мкмоль/л для мужчин и ≥360 мкмоль/л для женщин
β2-микроглобулин крови	<10 нг/мл	≥10 нг/мл
Междиализная прибавка веса	≤2,5 кг	>2,5 кг
URR	>65%	≤65%
spKt/V	>1,4	<1,4

Примечание: * – источники: 1) Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек (ХБП), 2021; 2) Алгоритмы лечения вторичного гиперпаратиреоза у пациентов с ХБП 5Д стадии, 2017; 3) Рекомендации Российского диализного общества по оценке качества оказания медицинской помощи при подготовке к началу ЗПТ и проведении лечения диализными методами взрослых пациентов с ХБП V стадии, 2015;

ЦП - целевой показатель; Нб – гемоглобин; СД – сахарный диабет; Са – кальций; Р – фосфор; Са×Р – фосфорно-кальциевое произведение; иПТГ – интактный паратгормон; URR – Urea Reduction Ratio, очищение крови по мочевины (показатель адекватности диализа); spKt/V – основной расчетный индекс адекватности диализа по выведению мочевины

Для оценки влияния достижения целевых уровней клинико-лабораторных показателей на изменение КЖ пациентов, получавших программный ГД, обследовали 50 ГД-пациентов из когорты «Д». Пациенты были разделены на 2 подгруппы: подгруппа 1 (n=14) – с достижением и подгруппа 2 (n=36) – с недостижением целевых уровней клинико-лабораторных показателей. Показатели КЖ анализировались относительно ранее указанных целевых уровней клинико-лабораторных показателей (см. таблицу 3). При сравнении показателей КЖ с использованием опросника RAND SF-36 в выделенных подгруппах 1 и 2 через 4 года лечения программным ГД были выявлены сравнительно более стабильные и высокие показатели КЖ в подгруппе 1, в первую очередь, по шкалам, отражающим физический компонент здоровья (RP – ролевой деятельности и GH – шкале общего состояния здоровья) и шкале жизненной активности VT, отражающей психологический компонент здоровья (Таблица 4).

Таблица 4 – Показатели качества жизни пациентов, находившихся в течение 4-х лет на программном ГД (с достижением (подгруппа 1) и недостижением (подгруппа 2) целевых уровней клинико-лабораторных показателей), до и после периода наблюдения ($M \pm \sigma$)

<i>Показатель качества жизни (шкала)</i>	Подгруппа 1, n=14		Подгруппа 2, n=36	
	До	После	До	После
Физическое функционирование PF	54,4±24,7	51,8±23,9	54,0±25,9	48,2±27,4
Ролевое функционирование RP	38,7±35,6	36,2±34,4*	38,3±32,5	29,4±25,6
Интенсивность боли BP	64,3±32,5	59,2±34,3	65,1±31,9	55,2±34,2
Общее состояние здоровья GH	51,2±13,9	49,3±17,5*	51,4±16,2	42,7±17,4
Жизненная активность VT	53,2±18,7	49,7±16,3*	53,8±19,7	41,2±17,9
Социальное функционирование SF	71,2±17,6	69,8±21,3	72,7±19,0	68,3±18,4
Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием RE	71,8±23,7	70,2±30,7	72,5±28,7	69,8±24,6
Психическое здоровье MH	66,7±13,1	65,8±14,2	65,5±11,5	62,4±14,6

Примечание: * – достоверные различия ($p < 0,05$)

На следующем этапе исследования изучали вероятность достижения целевых уровней клинико-лабораторных показателей в зависимости от метода проводимого программного ГД (ГД/ГДФ). Для этого пациенты основной группы (236 человек) (*фрагмент, когорта «Д»*) были разделены на 2 подгруппы в зависимости от метода программного ГД. Пациенты подгруппы 1 (183 человека) получали лечение ГД, подгруппы 2 (53 пациента) – ГДФ. Метод ГДФ, по сравнению с обычным ГД, оказался более эффективным способом достижения целевых уровней по таким показателям системного и сосудистого воспаления, как $\beta 2$ -М (65,523, $p=0,001$), ферритин (8,426, $p=0,004$) и мочевая кислота крови (5,811, $p=0,016$), а также показателю междиализной прибавки веса (4,242, $p=0,039$).

В заключительных *фрагментах 6 и 7* исследования изучали эффективность терапевтических воздействий, направленных на коррекцию фолатного статуса (когорта «Е») и нарушений микробиоты кишечника (когорта «Ж»), как дополнительных способах управления специфическими и диализ-ассоциированными факторами цереброваскулярного риска и улучшения КЖ пациентов, получающих программный ГД. Исследование показало, что на фоне коррекции дефицита фолатов за 6 месяцев терапии с помощью ФК в дозе 5 мг/сут или при необходимости комбинированной терапии витаминами В9 (5 мг/сут), В6 (4 мг/сут) и В12 (6 мкг/сут) помимо нормализации уровней ГЦ (ниже 11 мкмоль/л) ($p<0,05$) у ГД-пациентов снижалась частота развития инсультов/ТИА (4,47, $p=0,04$, Хи-квадрат Pearson) и улучшались показатели КЖ пациентов (преимущественно, по шкалам, отражающим физический компонент здоровья (RP, BP, GH), и шкале жизненной активности VT, $p<0,05$). В отличие от группы сравнения (30 ГД-пациентов, получавших плацебо), включение мультиштаммового иммобилизованного синбиотика в комплексы стандартной диетотерапии пациентов основной группы (32 пациента, получавших программный ГД) приводило к восстановлению у них микробиоты толстой кишки, улучшению клинико-лабораторных показателей (снижались уровни таких маркеров воспаления в крови, как СОЭ и С-РБ) и показателей КЖ

пациентов по шкалам, отражающим физический компонент здоровья (RP, Р и GH) ($p < 0,05$, Student's t-test)), однако не было сопряжено со снижением риска развития инсульта за период 2-хмесячного наблюдения.

Выводы

1. Острые симптомные репортируемые цереброваскулярные нарушения у пациентов за 4-хлетний период лечения программным гемодиализом (ГД) возникают более, чем у 13% больных. В их структуре преобладает инсульт, при этом ишемический встречается в 3 раза чаще геморрагического. Наиболее значимыми предикторами инсульта у пациентов являются наличие сахарного диабета, артериальной гипертензии (АГ), ишемической болезни сердца (ИБС), сердечно-сосудистых событий в анамнезе, вторичного гиперпаратиреоза, кардиоваскулярной формы вегетативной диализной полиневропатии (ПНП), атеросклеротических бляшек церебральных сосудов, тяжелой церебральной микроангиопатии (ЦМА), а также высокого индекса коморбидности Чарлсона.

2. Клинически манифестные хронические цереброваскулярные расстройства выявляются более чем у 80% пациентов, длительное время находящихся на лечении программным ГД, проявляясь преимущественно умеренными и выраженными когнитивными нарушениями (КН) с преобладанием модально-неспецифических нарушений памяти/внимания и регуляторной дисфункции. Выраженность КН коррелирует положительно с возрастом пациентов и длительностью (годы) диализного стажа и отрицательно – со степенью достижения основного показателя дозы диализа по выведению мочевины (индекса spKt/V).

3. Клинико-лабораторными индикаторами факторов риска развития острых и хронических цереброваскулярных расстройств у пациентов, получающих ГД/гемодиализацию (ГДФ), служат высокие уровни в крови маркеров сосудистого и системного воспаления (мочевой кислоты, С-реактивного белка (С-РБ), ЛПНП, β -2-микроглобулина) и показателей нарушенного фосфорно-кальциевого обмена (Ca , скорректированного на альбумин, общего Ca и P сыворотки, фосфорно-кальциевого произведения ($\text{Ca} \times \text{P}$), интактного

паратгормона (иПТГ), щелочной фосфатазы), а также низкие уровни индикаторов белково-энергетической недостаточности (альбумин сыворотки, общий белок, общий холестерин крови, «сухой вес» диализного больного), красной крови (гемоглобин, гематокрит) и дозы диализа (индекс $spKt/V$).

4. У 100% пациентов, длительное время получающих программный ГД, выявляются нейровизуализационные признаки ЦМА. В их структуре преобладают расширение периваскулярных пространств (100%) и гиперинтенсивность белого вещества (более 80%). Также отмечаются кортикальная атрофия (67%), церебральные микрокровоизлияния (47%) и асимптомные лакуны (35,7%). Неблагоприятное прогностическое значение для развития тяжелой степени ЦМА имеют наличие неконтролируемой АГ, интрадиализной гипертензии, диализной вегетативной ПНП (кардиоваскулярной формы), сахарного диабета 2 типа и длительного диализного стажа (более 50 месяцев).

5. Для пациентов, длительное время находящихся на программном ГД, наиболее характерны нарушения церебральной гемодинамики по типу «затрудненной перфузии», протекающие на фоне выраженного атеросклеротического поражения церебральных сосудов. Клинико-лабораторными показателями, определяющими «затрудненную церебральную перфузию» у диализных пациентов средних (45–59) лет, являются высокий уровень $Ca \times P$ ($\geq 4,51$) и наличие интрадиализной гипо-/гипертензии. У пациентов старше 60 лет паттерн «затрудненного церебрального кровотока» ассоциирован с повышенными показателями уровней иПТГ (≥ 600 пг/мл) и $Ca \times P$ ($\geq 4,51$).

6. У пациентов, получающих программный ГД и базисную терапию, за 4-хлетний период наблюдения отмечаются относительно стабильные уровни клинико-лабораторных показателей, характеризующих цереброваскулярный риск; положительная динамика заключается в улучшении показателей фосфорно-кальциевого обмена (отмечается снижение уровней P и $Ca \times P$). Отсутствие эффективного контроля и положительной динамики по указанным

показателям фосфорно-кальциевого обмена у больных, находящихся на программном ГД, сопряжено с повышением риска развития у них инсульта.

7. Проведение персонифицированной терапии с достижением целевых уровней клиничко-лабораторных показателей у больных, находящихся на ГД/ГДФ, позволяет снизить риск развития инсульта на протяжении 4-х летнего периода лечения и улучшить показатели качества их жизни. Снижение риска инсульта сопряжено с достижением целевых уровней по таким клиничко-лабораторным показателям, как иПТГ (<600 пг/мл), ферритин ($100\text{--}800$ мкг/л), мочевая кислота (<420 мкмоль/л для мужчин и <360 мкмоль/л для женщин), общий холестерин крови (≥ 5 ммоль/л), междиализная прибавка веса пациента ($\leq 2,5$ кг) и индексы адекватности диализа ($URR > 65\%$, $spKt/V > 1,4$). Метод ГДФ, по сравнению с обычным ГД, является более эффективным способом достижения целевых уровней по таким маркерам системного и сосудистого воспаления, как $\beta 2$ -микроглобулин, ферритин и мочевая кислота крови, а также показателю междиализной прибавки веса пациента.

8. Большинство пациентов (78%), получающих программный ГД в течение 1 года и более, имеют выраженный дефицит фолиевой кислоты в плазме крови (менее 50% от нижней границы нормы) и высокие показатели гомоцистеина (ГЦ) крови (свыше нормы – $11,1$ мкмоль/л). Коррекция фолиево-дефицитного состояния и достижение целевых уровней ГЦ крови приводит к снижению частоты развития инсультов/ТИА и улучшению показателей качества жизни пациентов. Дисбиотические изменения микробиоценоза толстой кишки различной степени выраженности имеются у 100% пациентов, находящихся в течение 1 года и более на программном ГД. Восстановление микробиоты толстой кишки на фоне проведения синбиотикотерапии приводит к снижению уровней маркеров воспаления (СОЭ, С-РБ) в крови диализных больных и повышению качества их жизни, однако не сопряжено со снижением риска развития инсульта за период 2-х месячного периода наблюдения.

Практические рекомендации

Пациенты с терминальной стадией ХБП, получающие лечение программным ГД, наряду с базисной терапией нуждаются в дополнительных лечебно-диагностических мероприятиях, направленных на своевременную коррекцию классических, специфических и диализ-ассоциированных факторов цереброваскулярного риска, а именно:

1. К группе риска развития инсультов/ТИА у пациентов, в течение длительного времени получающих программный ГД, в первую очередь, следует отнести больных с наличием следующих коморбидных состояний: сахарного диабета, синдрома АГ, ИБС и/или сердечно-сосудистых событий в анамнезе, вторичного гиперпаратиреоза, кардиоваскулярной формы вегетативной диализной полиневропатии, атеросклеротических бляшек церебральных сосудов, тяжелой ЦМА, высокого индекса коморбидности Чарлсона.

2. У пациентов, находящихся на программном ГД, необходимо регулярно исследовать когнитивные функции и избегать развития неконтролируемой АГ в междиализный период, эпизодов интрадиализных гипо- и гипертонии, диализной вегетативной полиневропатии (кардиоваскулярной формы). Для скрининговой оценки нейропсихологического статуса диализных пациентов возможно использование различных нейропсихологических шкал (например, MoCA и SLUMS).

3. Всем пациентам с терминальной стадией ХБП, длительно (более 10 месяцев) находящимся на программном ГД, показано проведение МРТ головного мозга и ультразвуковой доплерографии сосудов головы и шеи с целью своевременной диагностики нарушений церебрального кровообращения и их коррекции.

4. Для снижения риска развития цереброваскулярных расстройств у пациентов, получающих ГД/ГДФ, необходимо регулярно оценивать и достигать целевых уровней индикаторов красной крови (Hb, Ht), сосудистого и системного воспаления (мочевой кислоты, β -2 микроглобулина, С-РБ, ЛПНП), показателей фосфорно-кальциевого обмена (Ca, скорректированного на альбумин, общего Ca

и Р сыворотки, иПТГ, щелочной фосфатазы, $\text{Ca} \times \text{P}$) и белково-энергетической недостаточности (альбумина сыворотки, общего белка, общего холестерина, «сухого веса» диализного больного). Целесообразно эффективно проводить диализную терапию (индекс $\text{spKt/V} > 1,4$), избегать избыточного повышения маркеров сосудистого и системного воспаления и нарушенного фосфорно-кальциевого обмена, а также не допускать развития низких уровней индикаторов белково-энергетической недостаточности и показателей красной крови.

5. У пациентов, находящихся на длительном программном ГД, с целью снижения риска развития у них инсульта и улучшения показателей качества жизни целесообразно проведение персонализированной терапии с достижением целевых уровней показателей фосфорно-кальциевого обмена (иПТГ < 600 пг/мл), системного и сосудистого воспаления крови (мочевая кислота < 420 мкмоль/л для мужчин и < 360 мкмоль/л для женщин), ферритин $100\text{--}800$ мкг/л), белково-энергетической недостаточности (общий холестерин ≥ 5 ммоль/л), междиализной прибавки веса пациента ($\leq 2,5$ кг) и индексам адекватности диализа ($\text{URR} > 65\%$, $\text{spKt/V} > 1,4$).

6. Всем пациентам, получающим программный ГД в течение 1 года и более, необходимо исследование уровней фолиевой кислоты и гомоцистеина крови и, при необходимости, последующая коррекция фолиево-дефицитного состояния с достижением целевых уровней гомоцистеина.

7. Профилактика и, при необходимости, лечение дисбиотических изменений микробиоценоза толстой кишки рекомендованы всем пациентам, находящимся на программном ГД.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Проведенное исследование позволило выявить клинические и патогенетические особенности острых и хронических цереброваскулярных расстройств у пациентов, в течение длительного времени получающих программный ГД; определить наиболее значимые факторы риска их развития, а также значимые клиничко-лабораторные индикаторы этих факторов; оценить эффективность управления клиничко-лабораторными индикаторами,

характеризующими классические, специфические и диализ-ассоциированные факторы цереброваскулярного риска.

Наиболее перспективной задачей дальнейших исследований является разработка наиболее эффективных стратегий достижения целевых уровней указанных индикаторов. Необходимы дальнейшие исследования для разработки оптимальных терапевтических воздействий на церебральную гемодинамику для профилактики развития острой и хронической цереброваскулярной патологии у пациентов, получающих программный ГД.

Целесообразным представляется уточнение подходов к ведению данной категории пациентов в острейшем периоде инсульта. Перспективными задачами дальнейших исследований можно считать разработку новых и оптимизацию имеющихся лечебно-диагностических подходов к ведению диализных пациентов с кардиальными формами дизритмий и риском развития кардиоэмболических инсультов, а также поиск стратегий, направленных на снижение цереброваскулярного риска у пациентов, которые недавно (до 3-х месяцев) находятся на ЗПТ методом ГД.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ АВТОРОМ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Публикации в изданиях, рекомендованных ВАК

1. Факторы риска церебральных сосудистых расстройств и стратегии их коррекции у больных с хронической болезнью почек / **А. Е. Хрулев**, В. Н. Григорьева, Е. Н. Соловьянова, Н. Ю. Линева // Практическая медицина. – 2017. – Т. 1, № 1. – С. 60–64.
2. Первичная гипергомоцистенемия как фактор риска сочетанного развития цереброваскулярной, почечной и онкологической патологии / **А. Е. Хрулев**, В. Н. Григорьева, М. А. Емельянова, С. Е. Хрулев // Неврологический вестник. – 2017. – Т. 49, № 2. – С. 91–94.
3. Предикторы церебральных сосудистых событий у пациентов с хронической болезнью почек / **А. Е. Хрулев**, В. Н. Григорьева, Е. Н. Соловьянова, Н. Ю. Линева // Медицинский альманах. – 2017. – № 5. – С. 52–55.
4. **Хрулев, А. Е.** Дефицитарные, дисметаболические и диализные периферические нейропатии / А. Е. Хрулев // Медицинский альманах. – 2017. – № 5. – С. 185–186.
5. Нарушения адгезивной функции эндотелия у больного с сочетанием рассеянного склероза и гломерулонефрита: клиническое наблюдение за пациентом, находящимся на программном гемодиализе / **А. Е. Хрулев**, И. В.

- Михутов, В. Н. Григорьева [и др.] // Неврологический вестник. – 2018. – Т. 50, № 2. – С. 97–100.
6. Никитина, А. А. Цереброваскулярные расстройства додиализного периода хронической болезни почек и механизмы их развития / А. А. Никитина, **А. Е. Хрулев** // Медицинский альманах. – 2018. – № 5. – С. 28–32.
7. Качество жизни больных на программном гемодиализе / **А. Е. Хрулев**, Е. С. Кудрявцева, П. А. Егорова [и др.] // Общая реаниматология. – 2019. – Т. 15, № 2. – С. 4–12.
8. Когнитивные нарушения у пациентов, находящихся на программном гемодиализе / **А. Е. Хрулев**, С. Ф. Студяникова, С. В. Ланграф [и др.] // Неврологический вестник. – 2019. – Т. 51, № 2. – С. 36–40.
9. Водорастворимые витамины и связанные с их дефицитом патологические состояния у пациентов, получающих программный гемодиализ / **А. Е. Хрулев**, А. Н. Байкина, Н. А. Шиянова [и др.] // Лечебное дело. – 2019. – № 4. – С. 66–70.
10. **Хрулев, А. Е.** Специфические факторы риска развития цереброваскулярных нарушений у пациентов хронической болезнью почек в додиализный период / **А. Е. Хрулев**, А. А. Никитина, Н. С. Хрулева // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2019. – Т. 18, № 3. – С. 88–93.
11. Инсульт у диализных пациентов / **А. Е. Хрулев**, Е. А. Монашова, Н. А. Шестакова [и др.] // Неврологический вестник. – 2019. – Т. 51, № 4. – С. 59–65.
12. Микробиота кишечника как значимый фактор эндотоксемии и сосудистого риска у пациентов, находящихся на программном гемодиализе / **А. Е. Хрулев**, И. В. Соловьева, Н. С. Хрулева [и др.] // Практическая медицина. – 2019. – Т. 17, № 8. – С. 11–16.
13. Уровень тиамина плазмы крови и тиаминдефицитарные неврологические расстройства у пациентов, находящихся на программном гемодиализе / **А. Е. Хрулев**, Н. А. Шиянова, Д. В. Голубева [и др.] // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2020. – Т. 16, № 1. – С. 389–393.
14. Взаимосвязь статуса водорастворимых витаминов и неврологических нарушений у диализных пациентов / **А. Е. Хрулев**, А. Н. Байкина, Н. А. Шиянова [и др.] // Неврологический вестник. – 2020. – Т. 52, № 1. – С. 55–59.
15. Когнитивный статус и факторы риска когнитивных нарушений у диализных пациентов / **А. Е. Хрулев**, Д. Д. Толбузова, Е. А. Плохенко [и др.] // Общая реаниматология. – 2020. – Т. 16, № 4. – С. 21–31.
16. Уровень фолиевой кислоты в плазме крови пациентов, получающих длительную терапию методом программного гемодиализа, как вероятный предиктор нейроваскулярной патологии / **А. Е. Хрулев**, Н. А. Шиянова, М. М. Саечникова [и др.] // Медицинский альманах. – 2020. – № 3. – С. 64–70.
17. Микробиоценоз толстой кишки пациентов, получающих лечение программным гемодиализом, и его коррекция / И. В. Белова, **А. Е. Хрулев**, А. Г. Точилина [и др.] // Современные технологии в медицине. – 2020. – Т. 12, № 5. – С. 62–70.
18. Никитина, А.А. Когнитивные нарушения у пациентов с хронической болезнью почек в додиализном периоде / А. А. Никитина, **А. Е. Хрулев**, А. Н.

Кузнецов // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2021. – Т. 17, № 1. – С. 136–142.

19. Церебральная микроангиопатия по данным магнитно-резонансной томографии головного мозга у пациентов, находящихся на длительном программном гемодиализе / **А. Е. Хрулев**, Н. А. Шиянова, В. Н. Григорьева [и др.] // Российский неврологический журнал. – 2022. – Т. 27, № 2. – С. 43–52.

20. Особенности церебральной гемодинамики у пациентов, получающих заместительную почечную терапию методом программного гемодиализа / **А. Е. Хрулев**, Н. А. Шиянова, Е. В. Жирнова [и др.] // Медицинский альманах. – 2022. – № 2. – С. 40–46.

Публикации в других изданиях

1. Бета-2-микроглобулинемия – фактор риска церебральной амилоидной ангиопатии и инсульта у пациентов с хронической почечной недостаточностью, корригируемой программным гемодиализом [материалы III Российского международного конгресса «Цереброваскулярная патология и инсульт» (Казань, 6-10 октября 2014 г.)] / **А. Е. Хрулев**, В. Н. Григорьева, Н. Ю. Линева [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2014. – Т. 114, № 8. – [Приложение]. – С. 65–66.

2. Кудрявцева, Е. С. Исследование качества жизни и психовегетативного статуса у пациентов терминальной хронической болезнью почек, корригируемой программным гемодиализом [сборник тезисов Научной Сессии молодых учёных и студентов «Медицинские этюды» (Нижний Новгород, 21-22 марта 2018 г.)] / Е. С. Кудрявцева, **А. Е. Хрулев** // Клинический случай: электронный журнал / под ред. Н. Ю. Григорьевой [и др.]. – Н. Новгород: Изд-во ПИМУ, 2018. – С. 120–121. – URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=35416261&selid=35430008> (дата обращения: 21.09.2022). – Режим доступа: для зарегистрир. пользователей eLIBRARY.

3. Михутов, И. В. Состояние мозгового кровотока у пациентов терминальной хронической болезнью почек, находящихся на программном гемодиализе [сборник тезисов Научной Сессии молодых учёных и студентов «Медицинские этюды» (Нижний Новгород, 21-22 марта 2018 г.)] / И. В. Михутов, **А. Е. Хрулев**, Е. В. Жирнова // Клинический случай : электронный журнал / под ред. Н. Ю. Григорьевой [и др.]. – Н. Новгород: Изд-во ПИМУ, 2018. – С. 128–129. – URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=35416261&selid=35430008> (дата обращения: 21.09.2022). – Режим доступа: для зарегистрир. пользователей eLIBRARY.

4. Емельянова, М. А. Особенности инсомнии у больных, находящихся на программном гемодиализе / М. А. Емельянова, А. А. Емельянов, **А. Е. Хрулев** // Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека : сборник тезисов IV Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием XIV областного фестиваля «Молодые ученые – развитию Ивановской области» (Иваново, 09–12 апреля 2018 г.) / отв. ред. И. К. Томилова [и др.]. – Иваново: Изд-во ИвГМА, 2018. – С. 245.

5. **Хрулев, А. Е.** Оценка качества жизни и перспективы реабилитации и адаптации пациентов, получающих программный гемодиализ / **А. Е. Хрулев**, Е.

- С. Кудрявцева // Nexus Medicus. Современные подходы к вопросам реабилитации: сборник тезисов Всероссийской научно-практической конференции с международным участием (Ульяновск, 09-10 ноября 2018 г.) / под ред. В. В. Машиной. – Ульяновск: Изд-во УлГУ, 2018. – С. 97–100.
6. Патогенез и терапия диабетической, диализной и дефицитарной периферической полиневропатии / **А. Е. Хрулев**, Н. А. Шестакова, О. В. Клячева [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия и психосоматика. – 2019. – Т. 11. – Спецвыпуск 1. – С. 33–36.
7. Шиянова, Н. А. Исследование уровней содержания тиамина, рибофлавина, пиридоксина в плазме крови пациентов, находящихся на программном гемодиализе / Н. А. Шиянова, **А. Е. Хрулев** // Volgamedscience: сборник тезисов V Всероссийской конференции молодых ученых и студентов с международным участием (Нижний Новгород, 13-14 марта 2019 г.) / под ред. Л. Б. Боровковой [и др.]. – Н. Новгород: Изд-во ПИМУ, 2019. – С. 427–428. – URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=37306396> (дата обращения: 21.09.2022). – Режим доступа: для зарегистрир. пользователей eLIBRARY.
8. Плохенко, Е. А. Использование скринингового нейропсихологического тестирования для оценки когнитивных нарушений у гемодиализных пациентов / Е. А. Плохенко, Д. Д. Толбузова, **А. Е. Хрулев** // Volgamedscience : сборник тезисов VI Всероссийской конференции молодых ученых и студентов с международным участием (Нижний Новгород, 16-17 марта 2020 г.) / под ред. Е. С. Богомоловой [и др.]. – Н. Новгород: Изд-во ПИМУ, 2020. – С. 457–458. – URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=43822133> (дата обращения: 21.09.2022). – Режим доступа: для зарегистрир. пользователей eLIBRARY.
9. **Khrulev, A.** Prevalence of chronic kidney disease among patients in the Stroke Unit with acute cerebrovascular disorder [abstracts of the 6th congress of the European Academy of Neurology] / A. Khrulev, N. Shestakova // European journal of neurology. – 2020. – Vol. 27. – Supplement № 1. – P. 792.
10. Никитина, А. А. Познавательные функции у лиц с хронической болезнью почек, не находящихся на диализе / А. А. Никитина, **А. Е. Хрулев** // Актуальные вопросы клинической неврологии и психиатрии: сборник тезисов IV Съезда неврологов и психиатров Средневолжского научно-образовательного медицинского кластера ПФО (Нижний Новгород, 12-13 ноября 2020 г.) / под ред. Е. А. Антипенко [и др.]. – Н. Новгород: [б. и.], 2020. – С. 28–29.
11. Эффективность использования авторского иммобилизованного синбиотика у пациентов, получающих лечение программным гемодиализом / И. В. Белова, **А. Е. Хрулев**, А. Г. Точилина [и др.] // Эпидемиологический надзор за актуальными инфекциями: новые угрозы и вызовы: сборник научных трудов Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 100-летию академика И. Н. Блохиной (Нижний Новгород, 26-27 апреля 2021 г.) / под ред. Н. Н. Зайцевой. – Н. Новгород: Медиаль, 2021. – С. 333–336.
12. Церебральная микроангиопатия по данным нейровизуализации у диализных пациентов / **А. Е. Хрулев**, Н. А. Шиянова, Г. Н. Власов [и др.] // Неврология и соматика: коморбидный больной: сборник тезисов Приволжского межрегионального неврологического форума (Нижний Новгород, 27 мая 2021 г.)

/ под ред. В. Н. Григорьевой, А. Е. Хрулева. – Н. Новгород: Изд-во ПИМУ, 2021. – С. 5–6.

13. Specific cerebrovascular risk factors, colon microbiocenosis and its correction in patients receiving long-term programmed hemodialysis / **A. E. Khrulev**, I. V. Belova, I. V. Soloveva [et al.] // Multidisciplinary experiences in renal replacement therapy / ed. A. C. Nunes. – London: IntechOpen, 2021. – URL: <https://www.intechopen.com/chapters/79496> (дата обращения: 21.09.2022).

14. Cerebral microangiopathy according to magnetic resonance imaging of the brain in patients undergoing long-term programmed hemodialysis / **A. E. Khrulev**, N. A. Shiyanova, V. N. Grigorieva [et al.] // Неврология и соматика: коморбидный больной : сборник тезисов Приволжского межрегионального неврологического форума с международным участием, приуроченный к 100-летию кафедры нервных болезней ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России (Нижний Новгород, 28-29 апреля 2022 г.) / под ред. А. Е. Хрулева, В. Н. Григорьевой. – Н. Новгород: Изд-во ПИМУ, 2022. – С. 37–38.

15. Cerebral blood flow in hemodialysis patients / **A. Khrulev**, N. Shiyanova, E. Zirnova [et al.] // Проблемы и перспективы малоинвазивных технологий в медицине: сборник научных трудов международной научно-практической конференции посвящённой 30-летию основания филиала (Ургенч, 29-30 сентября 2022 г.) / под ред. А.К. Шадманова [и др.]. – Ургенч: [б. и.], 2022. – С. 315–316.

16. **Хрулев, А. Е.** Острые цереброваскулярные нарушения и факторы, определяющие их развитие, у пациентов, длительное время находящихся на программном гемодиализе / А. Е. Хрулев // Актуальные вопросы клинической неврологии и психиатрии: сборник тезисов VI Съезда неврологов и психиатров Средневолжского научно-образовательного медицинского кластера ПФО (Нижний Новгород, 10-11 ноября 2022 г.) / под ред. Е. А. Антипенко [и др.]. – Н. Новгород: [б. и.], 2022. – С. 28–30.

17. **Хрулев, А. Е.** Эффективность управления клинико-лабораторными индикаторами и возможные пути коррекции факторов цереброваскулярного риска у пациентов, находящихся на программном гемодиализе / А. Е. Хрулев // Актуальные вопросы клинической неврологии и психиатрии: сборник тезисов VI Съезда неврологов и психиатров Средневолжского научно-образовательного медицинского кластера ПФО (Нижний Новгород, 10-11 ноября 2022 г.) / под ред. Е. А. Антипенко [и др.]. – Н. Новгород: [б. и.], 2022. – С. 30–32.

Патент

1. Способ лечения пациентов с хронической болезнью почек V стадии на диализном этапе: патент № 2753127 РФ, МПК А61К35/745, А61К35/747, А61Р13/12: № 2020138745: заявл. 24.11.2020: опубл. 11.08.2021 / Белова И. В., Точилина А. Г., Соловьева И. В., **Хрулев А. Е.** [и др.]; заявитель ФБУН «ННИИЭМ им. акад. И. Н. Блохиной» // Федеральный институт промышленной собственности: [сайт]. – URL: https://new.fips.ru/registers-doc-view/fips_servlet?DB=RUPAT&DocNumber=2753127&TypeFile=html (дата обращения: 21.09.2022).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия
АД – артериальное давление
БЦМС – болезнь церебральных малых сосудов
ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения
ГД – гемодиализ
ГДФ – гемодиафильтрация
ГИБВ – гиперинтенсивность белого вещества
ГЦ – гомоцистеин
ЗПТ – заместительная почечная терапия
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИЛ-6 – интерлейкин-6
иПТГ – интактный паратгормон
КЖ – качество жизни
КН – когнитивные нарушения
ЛПНП – липопротеины низкой плотности
ЛСК – линейная скорость кровотока
МРТ – магнитно-резонансная томография
н/п – не применимо
ОСА – общая сонная артерия
ОШ – отношения шансов
ПВП – периваскулярные пространства
ПНП – полиневропатия
РФ – Российская Федерация
САД – систолическое артериальное давление
САК – субарахноидальное кровоизлияние
СД – сахарный диабет
СМА – средняя мозговая артерия
СОЭ – скорость оседания эритроцитов
ТИА – транзиторная ишемическая атака
УЗДГ – ультразвуковая доплерография
ФК – фолиевая кислота
ФР – факторы риска
ХБП – хроническая болезнь почек
ЦМА – церебральная микроангиопатия
ЦП – целевой показатель
ЧСС – частота сердечных сокращений
ЩФ – щелочная фосфатаза
ЭКГ – электрокардиограмма
ВР – Bodily pain (шкала интенсивности боли)

Ca – кальций

Ca×P – фосфорно-кальциевое произведение

C-РБ – С-реактивный белок

CKD-EPI – формула для расчета скорости клубочковой фильтрации (CKD-EPI, Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, 2009 (Сотрудничество по эпидемиологии хронического заболевания почек, 2009))

Er – эритроциты

GH – General Health (шкала общего состояния здоровья)

Hb – гемоглобин

Ht – гематокрит

Kt/V – доза диализа (по выведению мочевины)

M – средняя линейная скорость за сердечный цикл

MALDI-ToF – Matrix-Assisted Lazer Desorption/Ionization Time-of-Flight (матричноактивированная лазерная десорбция/ионизация с времяпролетным разделением)

MH – Mental Health (шкала психического здоровья)

MoCA – Montreal Cognitive Assessment (Монреальская шкала оценки когнитивных функций)

N – норма

P – фосфор

PF – Physical Functioning (шкала физического функционирования)

PH – Physical Health (физический компонент здоровья)

PI – пульсационный индекс

RE – Role-Emotional (шкала ролевого функционирования)

RI – индекс резистентности

RP – Role-Physical Functioning (шкала ролевого функционирования)

SD – систоло–диастолическое отношение

SF – Social Functioning (шкала социального функционирования)

SF-36 – Short Form Medical Outcomes Study (краткая форма оценки здоровья)

SLUMS – Saint Louis University Mental Status (шкала оценки нейропсихологического статуса по методике Сент-Луисского университета)

spKt/V – показатель Kt/V, рассчитанный по формуле, основанной на однопуловой модели с изменяемым объемом (основной расчетный индекс адекватности диализа по выведению мочевины)

STRIVE – STandards for ReportIng Vascular changes on nEuroimaging (стандарты описания нейровизуализационных признаков ЦМА при старении и нейродегенерации)

Tr – тромбоциты

VT – Vitality (шкала жизненной активности)

URR – Urea Reduction Ratio (уровень снижения мочевины) (расчетный показатель адекватности диализа, очищение крови по мочеvine)

β 2-M – β 2-микрoглобулин

↑ – повышение показателя относительно верхнего диапазона нормы

↓ – снижение показателя относительно нижнего диапазона нормы

* – достоверные различия

