

*На правах рукописи*

**Драчев Иван Юрьевич**

**ОПТИМИЗАЦИЯ ГЕМОДИАЛИЗНОЙ ПРОГРАММЫ ПУТЕМ  
ОНЛАЙН-МОНИТОРИРОВАНИЯ ДОЗЫ ДИАЛИЗА И  
ПРОФИЛАКТИКИ СИНДИАЛИЗНОЙ ГИПОТЕНЗИИ ПРИ ПОМОЩИ  
КОМПЬЮТЕРНОГО АЛГОРИТМА УПРАВЛЕНИЯ  
УЛЬТРАФИЛЬТРАЦИЕЙ**

14.01.04 – внутренние болезни

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Тверь – 2019

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

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор **Джулай Галина Семеновна**

**Научный консультант:**

кандидат медицинских наук, доцент **Шило Валерий Юрьевич**

**Официальные оппоненты:**

**Шутов Евгений Викторович** - доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры нефрологии и гемодиализа

**Шутов Александр Михайлович** - доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ульяновский государственный университет», заведующий кафедрой терапии и профессиональных болезней медицинского факультета им. Т.З. Биктимирова Института медицины, экологии и физической культуры

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2020 года в \_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 208.084.04 при ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России (390026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, 9).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России (390026, г. Рязань, ул. Шевченко, 34) и на сайте [www.rzgmu.ru](http://www.rzgmu.ru).

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2020 года.

Ученый секретарь диссертационного совета,  
кандидат медицинских наук, доцент

О.Д. Песков

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность исследования

В Российской Федерации свыше 45 000 пациентов находятся на заместительной почечной терапии (ЗПТ), из них примерно 75% получают поддерживающее лечение методом программного гемодиализа (ГД), представляющее длительное, часто пожизненное и дорогостоящее лечение с помощью аппарата «искусственная почка» (Томилина Н.А. и др., 2017; Е.В. Шутов и др., 2019). Лечение диализом может длиться годами, замещая функции пораженного органа, поддерживая должное качество жизни. Программный ГД должен обеспечить как адекватное удаление уремических токсинов, так и поддержание водного баланса. Индекс КТ/V, для количественной оценки дозы диализа не свободен от возникновения систематических ошибок. В настоящее время существуют онлайн-методы оценки, которые измеряют КТ/V в ходе каждой процедуры ГД (Даугирдас Д. Т. и др., 2019). Ультрафиолетовая спектрофотометрия (Adimea) имеет ряд преимуществ по сравнению с лабораторным методом: не требует расходных материалов и дополнительных анализов, исключает необходимость вручную определять объем распределения мочевины. При этом адекватность дозы диализа не может быть оценена только лишь по кинетике мочевины (Agar J.W., 2016). Сегодня в нашем распоряжении есть новые данные, позволяющие взглянуть как на тактику ведения больных, так и на диализную программу в целом не только с точки зрения эффективности диализа, но и с пациент-ориентированных позиций. Адекватность диализа должна включать в себя понятие индивидуальной переносимости процедуры больным и оценивать качество жизни. Качество жизни важно, но именно у диализного пациента оно играет особую роль в силу пожизненного, непрерывного лечения. Хорошая переносимость процедур и поддержание высокого качества жизни мотивирует пациента на соблюдение диеты, водно-солевого режима и врачебных рекомендаций. Современное диализное лечение обеспечивается индивидуализацией параметров процедуры

и применением инструментальных методов для поддержания водного баланса, что позволяет точнее соблюдать целевой вес. Одним из важнейших параметров процедуры ГД с точки зрения улучшения ее переносимости является оптимизация темпов ультрафильтрации (УФ) при достаточном удалении избыточной жидкости. Однако при значительной перегрузке жидкостью появляется необходимость в высоких объемах и темпах УФ, что нередко способствует интрадиализной гипотензии (ИДГ), которая вызывает гипоксию и ухудшение перфузии жизненно важных органов, что повышает смертность больных на ГД (Burton J.O. et al., 2009; McIntyre C.W. et al., 2014). Эпизоды гипотензии нередко требуют снижения скорости кровотока, что, в свою очередь, негативно влияет на обеспеченную дозу диализа. Тем самым профилактика ИДГ является актуальной клинической проблемой, требующей новых подходов к профилактике и коррекции. Одним из новых методов предотвращения данного осложнения является компьютерный алгоритм управления УФ – опция bioLogic RR Comfort или автоматическая система контроля давления (АСКД). Блок анализирует данные АД в динамике и профилирует скорость УФ, позволяя снизить риск возникновения эпизодов гипотензии (Schmidt R. et al., 2001; Palmer B.F. et al., 2008). В литературе имеются лишь единичные публикации по проблеме онлайн-мониторинга диализной дозы и компьютерного алгоритма управления УФ у больных на ГД, при этом, комплексно и системно проблема онлайн-мониторинга диализной дозы и компьютерного алгоритма управления УФ в рамках единого исследования практически не изучена, что и предопределило необходимость проведения данной работы.

### **Цель исследования**

Оптимизировать гемодиализную программу путем онлайн-мониторинга дозы диализа и профилактики синдиализной гипотензии при помощи компьютерного алгоритма управления ультрафильтрацией у больных на программном гемодиализе.

## **Задачи исследования**

1. Оценить сравнительную эффективность различных методов измерения обеспеченной гемодиализной дозы.
2. Изучить связь между скоростью ультрафильтрации и вариабельностью интрадиализного артериального давления.
3. Исследовать клиническую значимость эпизодов гипотензии в ходе гемодиализа, а также ее связь с выживаемостью больных.
4. На основании полученных данных апробировать новый метод управления ультрафильтрацией при помощи модуля автоматической системы контроля артериального давления по предотвращению эпизодов гипотензии при достижении «сухого» (целевого) веса.

## **Научная новизна**

1. Проведена оценка эффективности онлайн-мониторирования дозы диализа, выполнен сравнительный анализ определения эквивилиброванного показателя  $eKT/V$  с классическим методом по пробам крови. Отмечены недостатки классического метода по сравнению с онлайн-мониторированием, выявлены преимущества определения полученной дозы диализа по методу ультрафиолетовой спектрофотометрии.
2. Проведен большой когортный анализ смертности больных в зависимости от пред- и постдиализных значений АД, интрадиализных вариаций АД по методу Каплана-Мейера, а также анализ выживаемости больных в регрессионной модели Кокса с выявлением независимых факторов, оказывающие клинически значимое влияние на выживаемость.
3. Впервые проведено исследование профилактики синдиализной гипотензии при помощи компьютерного алгоритма управления ультрафильтрацией и его сравнение с классическим методом. Показаны преимущества АСКД как нового подхода к профилактике и коррекции синдиализной гипотензии.

## **Теоретическая и практическая значимость работы**

1. Результаты исследования расширяют представления об интрадиализной гипотензии как о самом частом осложнении процедуры ГД, ее актуальности и влиянии на выживаемость. Установлены пороговые значения АД, при которых выживаемость пациентов снижается. Определены оптимальные темпы УФ, при которых наблюдаются наименьшие колебания пред- и постдиализного АД.

2. Применение компьютерного алгоритма управления УФ в качестве нового подхода в профилактике и коррекции ИДГ определило оптимальные значения преддиализного, постдиализного и среднего АД, что повлекло за собой уменьшение интервенций гиперосмолярного раствора глюкозы.

3. Результаты работы позволяют предложить алгоритм оптимизации программы диализной терапии путем минимизации осложнений процедуры, лучшего достижения целевой дозы диализа и адекватности диализа.

## **Степень достоверности результатов**

Достоверность результатов, представленных в диссертационной работе, основана на анализе данных литературы по ее теме; адекватном, с позиций доказательной медицины, объеме выборки пациентов, использовании современных методов исследования и статистического анализа полученных результатов. Достоверность результатов подтверждена экспертизой первичных материалов исследования.

## **Личный вклад автора**

Автору принадлежит ведущий вклад в разработку и реализацию дизайна исследования, им самостоятельно проведен критический анализ отечественных и зарубежных публикаций по теме исследования, осуществлен набор больных с выполнением им клинико-anamnestического, антропометрического исследований. Собраны и систематизированы данные пред-, пост-, интрадиализных значений АД, а также его вариаций. Создана электронная база данных, проведена статистическая обработка и анализ результатов, их интерпретация и публикация. Все научные положения, выводы и практические

рекомендации написаны и сформулированы лично автором. Личное участие автора в подготовке научных публикаций по теме исследования – 85%.

### **Положения, выносимые на защиту:**

1. Ежедиализный постоянный онлайн-мониторинг полученной дозы ГД является предпочтительным методом, сводящим к минимуму технические ошибки персонала при заборе крови и исключаяющим вариабельность определения индекса  $eKT/V$  у одних и тех же пациентов от процедуры к процедуре при определении дозы диализа по пробам крови.

2. Новый подход к диагностике и коррекции синдиализной гипотензии целесообразен и обоснован возможностью минимизации частоты и тяжести эпизодов ИДГ, ухудшающих выживаемость больных на ГД.

3. Скорость УФ связана с расширением границ АД: чем выше темпы УФ, тем выше вариабельность АД, при этом скорость УФ более 13 мл/кг/ч является одной из главных причин развития ИДГ.

4. Применение опции АСКД обеспечивает поддержание оптимального уровня преддиализного и постдиализного АД, снижает число эпизодов ИДГ при достижении «сухого веса» у пациентов на ГД.

### **Внедрение результатов исследования в практику**

Основные положения диссертации используются в учебном процессе при обучении студентов, ординаторов и аспирантов кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России и ФГБОУ ВО Московского государственного медико-стоматологического университета имени А.И. Евдокимова. Опции онлайн-мониторирования полученной дозы диализа и АСКД внедрены в лечебный процесс в диализном центре Б. Браун Авитум Руссланд Клиникс (Москва), в цепочке диализных центров Б. Браун Авитум Руссланд Клиникс в РФ.

### **Публикации и апробация работы**

По материалам исследования опубликовано 12 печатных работ. Статей в журналах – 8, том числе опубликованных в рецензируемых научных журналах, рекомендуемых ВАК при Минобрнауки России для публикации материалов

диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук – 4, тезисов в материалах съездов и конференций – 4. Основные положения диссертации докладывались и обсуждались на XV Ассамблее «Здоровье Москвы» (Москва, 2016 г.); ISN World Congress of Nephrology (Мехико, 2017 г.); ERA-EDTA 55TH CONGRESS (Копенгаген, Дания, 2018 г.); научно-практической конференции Центрального Федерального округа РФ «Актуальные вопросы нефрологии и заместительной почечной терапии» (Москва; Тверь, 2018 г.); XII Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых-медиков «Молодежь – практическому здравоохранению» (Тверь, 2018 г.)

### **Структура и объем работы**

Рукопись диссертации построена по традиционному плану и состоит из введения, 4-х глав, включающих обзор литературы, описание материалов и методов исследования, их результатов, их обсуждения и заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованных сокращений, списка литературы. Текст диссертации представлен на 119 страницах машинописного текста, иллюстрирован 28 рисунками, 9 таблицами. Список литературы включает всего 178 источников, в том числе 44 отечественных и 134 иностранных.

### **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

#### **Материалы и методы исследования**

Исследование было спланировано как многоэтапное. На первом этапе были оценены два способа измерения дозы диализа: по пробам крови до и после сеанса ГД и с помощью онлайн-мониторирования отработанного диализата – ультрафиолетовой спектрофотометрии в клинической когорте из 100 больных, получающих лечение в диализном центре Б. Браун Авитум (Москва) в течение 12 месяцев. Обязательным условием включения всех пациентов в исследование было подписание ими одобренного Этическим



комитетом ФГБОУ ВО Тверской государственной медицинской университет Минздрава России информированного согласия на участие.

По дизайну исследование первого этапа – когортное проспективное. Средний возраст больных составил 58,8 лет; женщин было 51, мужчин – 49. Обеспеченная доза диализа составила  $1,65 \pm 0,26$ . Эффективное время было равно  $254,2 \pm 19,6$  минут. Средний объем УФ составил  $2085,8 \pm 985,4$  мл, скорость потока крови –  $321,4 \pm 44,2$  мл/мин.

Критериями включения в него являлись: установленный диагноз ХБП 5 Д, наличие функционирующего сосудистого доступа со скоростью потока крови не менее 250 мл/мин, срок пребывания на ГД («стаж» диализа) более 90 дней, возраст старше 18 лет. Критериями исключения/невключения являлось отсутствие у больного сформированного сосудистого доступа, скорость кровотока менее 250 мл/мин, возраст младше 18 лет, беременность.

У всех больных оценивалось соответствие результатов измерения обеспеченной дозы диализа классическим биохимическим методом и онлайн – спектрофотометрии отработанного диализата с анализом совокупности факторов, способных повлиять на точность метода. Проведен анализ зависимости показателя  $eKT/V$  от сопутствующих факторов. Был проведен анализ работы среднего медицинского персонала на предмет ошибок техники забора крови.

На втором этапе исследования для изучения клинической значимости ИДГ и ее связи со скоростью УФ были включены 3723 больных. По дизайну исследование второго этапа наблюдательное – когортное проспективное с ретроспективным анализом. Исследуемая когорта была сформирована из больных цепочки диализных центров группы Б. Браун Авитум Руссланд Клиникс в РФ. У больных оценивалось влияние на выживаемость пред- и постдиализной гипертензии, нормотензии и гипотензии, а также интрадиализных вариаций АД. Оценивалась выживаемость больных в зависимости от пред-, интра- и постдиализного САД и ДАД. Была проанализирована связь вариаций интрадиализного АД со скоростью УФ, для

чего больные были распределены на группы в зависимости от тяжести вариаций САД. Выживаемость оценивалась в моделях Каплана-Мейра и многофакторной регрессионной модели Кокса. Средний возраст больных составил 54 года; Доля женщин – 45%, мужчин – 55%. Обеспеченная доза диализа составила  $1,8 \pm 0,23$ . Средний объем УФ составил  $2255,3 \pm 860,5$  мл, скорость УФ –  $7,6 \pm 2,9$  мл/кг/час.

Критериями включения в исследование второго этапа являлись: установленный диагноз ХБП 5 Д, наличие функционирующего сосудистого доступа со скоростью потока крови не менее 250 мл/мин, срок пребывания на ГД («стаж» диализа) более 90 дней, возраст старше 18 лет. Критериями исключения/невключения являлось отсутствие у больного сформированного сосудистого доступа, скорость кровотока менее 250 мл/мин, возраст младше 18 лет, беременность.

Дизайн третьего этапа исследования спланирован как случай-контроль с перекрестным дизайном для оценки эффективности компьютерного алгоритма управления скоростью УФ. Было включено 35 больных. Средний возраст больных составил 52 года; женщин было 16, мужчин – 19. Обеспеченная доза диализа составила  $1,89 \pm 0,3$ . Эффективное время было равно  $255,6 \pm 18,2$  минуты. Средний объем УФ составил  $2351,2 \pm 1125,6$  мл, скорость потока крови –  $325,4 \pm 46$  мл/мин.

Критериями включения являлись: установленный диагноз ХБП 5 Д, наличие функционирующего сосудистого доступа с удовлетворительным дебетом и скоростью потока крови не менее 250 мл/мин, срок пребывания на ГД более 90 дней; возраст старше 18 лет, склонность к ИДГ, склонность к гипотензии до или после процедуры, высокая скорость УФ, снижение САД на протяжении процедуры до 90 мм рт. ст. и ниже, или снижение на 20 и более мм рт. ст. от нормальных значений в сочетании с появлением клинических симптомов гипотензии (головокружение, тошнота, рвота, потливость, мелькание «мушек» перед глазами, в тяжелых случаях – потеря сознания), преддиализное САД менее 100 мм рт. ст. Критериями исключения/невключения

были отсутствие у больного сформированного сосудистого доступа, скорость кровотока менее 250 мл/мин, трансплантация трупной донорской почки, беременность, стабильная гемодинамика, уровень САД  $\geq 120$  мм рт. ст., возраст пациентов менее 18 и старше 70 лет; тяжёлая сопутствующая патология: хронические заболевания сердечно-сосудистой, дыхательной систем, злокачественные новообразования любой локализации и стадии, дезадаптивные поведенческие реакции.

Оценивались данные пред- и пост- и интрадиализных значений САД и ДАД, а также среднего артериального давления (МАР), при двух подходах профилактики и коррекции эпизодов гипотензии: стандартном и с помощью аппаратного метода управления скоростью УФ. Стандартный подход предполагал в первые четыре сеанса ГД регистрацию преддиализного АД непосредственно перед подключением пациента к аппарату, в дальнейшем в ходе сеанса диализа АД измерялось у «стабильных» пациентов (уровень АД в целевом диапазоне значений) – однократно в течение часа, у «нестабильных» пациентов (уровень АД вне целевого диапазона значений) – однократно в течение получаса или с учетом клинической ситуации. Коррекция гипотензии производилась общепринятыми методами в зависимости от тяжести симптомов: временное отключение УФ, помещения больного в положение Тренделенбурга, в/в введение гиперосмолярных растворов глюкозы, в тяжёлых случаях – струйное введение физиологического раствора. Подход с использованием АСКД предполагает анализ кривых АД с применением на последующих диализных процедурах системы интеллектуального автоматического выбора предельных значений АД индивидуально у каждого конкретного больного, что позволяло составить представление о колебаниях АД. При достижении нижней границы САД, скорость УФ корректируется. У каждого пациента возможно вручную определить нижний предел САД и максимальную скорость УФ до процедуры. Записи о динамике АД больного хранятся в электронной форме в личной карте пациента, что обеспечивается медицинской информационной системой «Nexadia». При применении АСКД на

протяжении 3-х процедур гемодиализа уровень АД измеряли с интервалом в 5 минут (данная опция обусловлена необходимостью сбора статистических данных для составления кривых АД и прогнозирования эпизодов ИДГ). Начиная с 4-й процедуры, интервалы измерения АД увеличивались и определялись автоматически в зависимости от индивидуальных особенностей динамики АД у конкретного больного. Последнее измерение проводилось после отключения пациента от аппарата (постдиализное АД). Анализировались показатели среднего уровня АД в ходе процедур диализа за весь срок наблюдения. Продолжительность исследования составила 3 недели для каждого больного.

Сбор данных проводился с помощью встроенного блока неинвазивного измерения артериального давления (НИАД) на аппарате «искусственная почка Б. Браун Диалог + Плюс Эволюшн». Расчет скорости УФ проводился на основе автоматически фиксируемых аппаратом данных объема УФ, диализного времени и веса пациента.

Статистический анализ был проведен с помощью статистической программы STATISTICA 6.1. Использовались стандартные методы описательной и вариационной статистики: вычисление средних значений и стандартного отклонения при нормальном распределении величин или определение медианы и интерквартильного размаха для распределения, отличающегося от нормального. Для сравнения переменных с нормальным распределением использовали t-тест Стьюдента. При сравнении данных с распределением, отличным от нормального, использовали тесты Вилкоксона или Манна-Уитни. Значимость различий количественных параметров определяли с помощью t-критерия Краскела-Уоллиса. Корреляционно-регрессионный анализ проводили с определением коэффициента корреляции Пирсона. Связь между признаками считалась сильной при  $r_s \geq 0,7$ , средней – при значениях  $r_s = 0,3-0,5$  и слабой – при  $r_s \leq 0,3$ . Различия считали значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты исследований

На первом этапе мы сравнили данные эффективности ГД, полученные при помощи двух подходов измерения  $Kt/V$ : аппаратного определения индекса по снижению молярной концентрации мочевины в отработанном диализате и биохимического метода (по лабораторному анализу сыворотки крови, забираемой до и после процедуры ГД) для уточнения достоверности данных аппаратного определения показателя. Средние данные эффективности ГД, оцененные разными методами расчета и определения индекса  $eKt/V$ , не демонстрируют статистически значимых различий его величины по пробам крови и с помощью метода спектрофотометрии ( $1,65 \pm 0,26$  и  $1,64 \pm 0,24$  соответственно,  $P=0,93$ ).

При построении диаграммы рассеяния данных  $eKt/V$  по анализам сыворотки крови и Adimea была установлена сильная положительная ( $r=0,8$ ) высокосignificантная корреляция (рисунок 1).

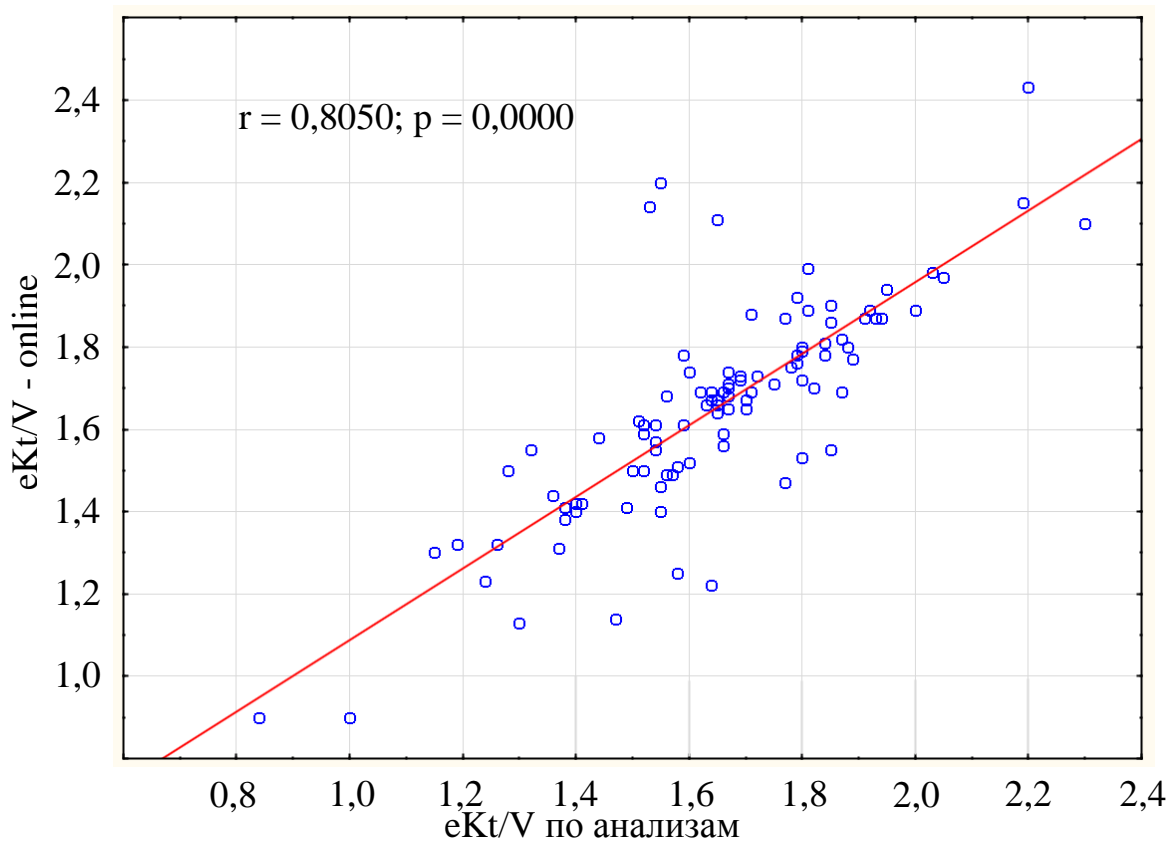


Рисунок 1 – Взаимосвязь значений индекса  $eKt/V$ , полученных двумя методами определения дозы ГД

Сравнивая два метода измерения дозы диализа, мы получили меньшую вариабельность индекса  $eKT/V$ , измеренную методом онлайн-мониторирования отработанного диализата, по сравнению с методом определения по пробам крови до и после ГД. Разница возникла из-за того, что доза диализа по пробам крови рассчитывается только один раз в месяц вследствие ее обременительности для медперсонала и дополнительной потери крови пациентом, особенно если ее проводить на каждом сеансе диализа, что, несомненно, усугубит хроническую кровопотерю и ухудшит течение нефрогенной анемии. Онлайн-методы позволяют измерять индекс  $eKT/V$  каждую процедуру. Это дает возможность своевременно оценить недостаток диализной дозы при использовании системы Adimea. В рамках данного исследования был проведен внутренний аудит для поиска ошибок работы медицинского персонала. В ходе его выявлено, что средний медицинский персонал при заборе крови для анализа допускал ошибки в среднем в 30% случаев: в 17% случаев не уменьшалась скорость кровотока до 100 мл/мин на 15-30 секунд, в 21% – не выдерживался интервал 15-30 секунд, в 12% – не устанавливалась минимальная УФ. При этом за весь период наблюдения отмечено только 2 случая отказа системы онлайн-мониторирования индекса  $eKT/V$ , что составило менее 0,1% от всех процедур.

Показано, что определение дозы диализа методом ультрафиолетовой спектрофотометрии с помощью опции Adimea имеет ряд преимуществ по сравнению с расчетом эффективности диализа по образцам крови до и после процедуры – исключает ошибки персонала, дает возможность расчета индекса  $eKT/V$  на протяжении всей процедуры и дозы диализа каждый сеанс гемодиализа, обеспечивает меньшую вариабельность индекса  $eKT/V$ .

На втором этапе в когортном ретроспективном обсервационном исследовании 3723 больных проведен анализ распространенности пред-, интра- и постдиализной гипотензии, а также ее связь с выживаемостью. Установлено, что трехлетняя выживаемость пациентов от момента включения их в исследование составила 86,0% (3201 больных); пятилетняя – 78,0% (2904

больных). Возраст больных на «старте» наблюдения составил  $54,8 \pm 13,6$  года. Медиана срока проведения заместительной почечной терапии за время исследования составила  $666 \pm 483,4$  дней.

Была проанализирована выживаемость в группах пациентов, разделенных по квартилям САД и ДАД. Кривые выживаемости Каплана-Мейера продемонстрировали, что у пациентов верхнего квартиля преддиализного САД (выше 149,4 мм рт. ст.), верхнего квартиля постдиализного САД (выше 144,1 мм рт. ст.), а также у больных с низким преддиализным ДАД (квартиль 45-77,8 мм рт. ст.) была зафиксирована наиболее низкая выживаемость, что подтверждено многофакторным регрессионным анализом Кокса. Было установлено значимое увеличение риска смерти на 42% у пациентов, находящихся в пределах верхнего квартиля значений преддиализного САД – свыше 149 мм рт. ст. (ОР 1,427; ДИ 1,103-1,847;  $P=0,007$ ). Примечательно, что у больных с преддиализным уровнем САД в пределах 140-149 мм рт. ст. значимо выше прогноз выживаемости (на 28%; ОР 0,721; ДИ 0,537-0,969;  $P=0,03$ ). Изучение влияния преддиализного уровня ДАД показало, что риск смерти возрастал на 55% и 69% (ОР 1,552; ДИ 1,15-2,08;  $P=0,004$  и ОР 1,694; ДИ 1,272-2,256;  $P<0,0001$ ) в двух нижних квартилях (45-77,8 и 77,8-83,7 мм рт. ст.). Было продемонстрировано снижение выживаемости на 59% (ОР 1,592; ДИ 1,356-1,870;  $P<0,0001$ ) у пациентов с постдиализным уровнем САД в рамках нижнего квартиля (70-125,9 мм рт. ст.). Исследование постдиализного уровня ДАД показало значимое возрастание риска смерти на 35% у пациентов со снижением ДАД в рамках квартиля 82-88,1 мм рт. ст. (ОР 1,346; ДИ 1,023-1,770;  $P=0,034$ ). Соответственно, статистически значимое влияние на выживаемость оказывают низкий уровень преддиализного ДАД и повышенный уровень САД, а также снижение САД после процедуры ГД ниже порога оптимальных значений (в нашем исследовании  $<125,9$  мм рт. ст.).

Кроме влияния пред- и постдиализных значений АД на выживаемость больных изучено значение интрадиализных вариаций АД. В рамках исследования была оценена выживаемость пациентов с помощью кривых

Каплана-Мейера в зависимости от вариативности интрадиализного АД. В группе больных с тяжелой ИДГ (n=60), которая характеризовалась средним снижением АД более чем на 30 мм рт. ст., была зафиксирована наибольшая смертность (12 случаев смерти, 20,0%). В группе больных с интрадиализной гипертензией (n=167), отличавшейся повышением уровня САД более чем на 10 мм рт. ст., был зафиксирован 21 случай смерти (12,60%). В группах больных с легкой (n=729) и умеренной (n=205) интрадиализной гипотензией (соответственно выше 10 и выше 20 мм рт. ст.) зарегистрировано 63 (8,64%) и 19 (9,27%) летальных исходов соответственно (рисунок 2).

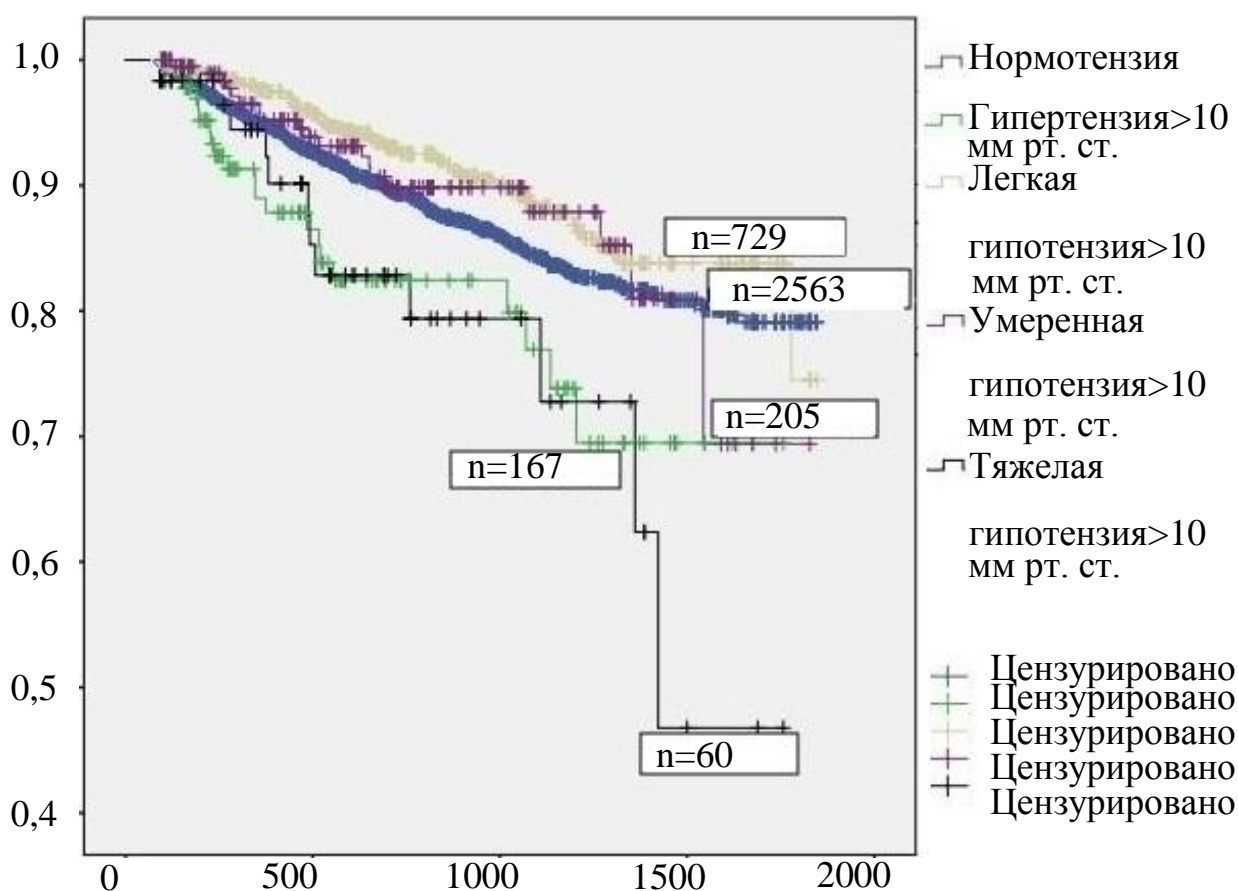


Рисунок 2 – Влияние интрадиализных вариаций уровня САД на актуаральную выживаемость

В многофакторном анализе Кокса установлено снижение выживаемости в группах гипотензии: при легкой (>10 мм рт. ст.) в 1,3 раза (на 31%); умеренной (>20 мм рт. ст.) – в 2,4 раза (на 240%); тяжелой (>30 мм рт. ст.) – в 2,49 раз (на



249%). Статистические показатели, характеризующие данные закономерности приведены в таблице 1.

Таблица 1 – Статистические показатели, характеризующие влияние интрадиализных вариаций САД на выживаемость больных в регрессионной модели Кокса

Интрадиализные вариации САД	P	expB	95,0% ДИ для значения B	
			Нижнее	Верхняя
Нормотензия	<b>0,000</b>	-	-	-
Легкая гипотензия (>10 мм рт. ст.)	<b>0,031</b>	1,316	1,026	1,688
Умеренная гипотензия (>20 мм рт. ст.)	<b>0,000</b>	2,401	1,731	3,330
Тяжелая гипотензия (>30 мм рт. ст.)	<b>0,001</b>	2,491	1,450	4,277
Гипертензия (>10 мм рт. ст.)	<b>0,002</b>	0,341	0,174	0,669
Примечание: B – спрогнозированное изменение риска; больные разделены по квартилям САД; P – статистическая значимость по критерию $\chi^2$ ; жирным шрифтом выделены статистически значимые результаты (P<0,05).				

Кроме того, были проанализированы факторы, оказывающие влияние на выживаемость. В качестве независимых факторов, предположительно имеющих клиническую значимость, помимо демографической характеристики и коморбидности, были выбраны: изменение САД и ДАД во время ГД, темпы УФ (с градацией до 7 мл/кг/ч, 7-10 мл/кг/ч, 10-13 мл/кг/ч и более 10 мл/кг/ч), уровни креатинина, мочевины, гемоглобина, градиент натрия, средние значения САД и ДАД в дни забора анализов до и после ГД. Независимыми предикторами смертности больных на ГД оказались: изменение САД во время процедуры ГД (p=0,074, ДИ 1,019-1,904, ОР=1,416); изменение ДАД во время процедуры ГД (p=0,046 ДИ 1,098 – 1,659, ОР=1,246); темпы УФ (p=0,033 ДИ 1,003 – 1,086, ОР=1,127); градиент натрия (p=0,006 ДИ 1,016 – 1,094, ОР=1,138). Была проанализирована связь вариаций интрадиализного САД со скоростью УФ. Выявлена значимая отрицательная корреляция между скоростью УФ и снижением САД ( $r = -0,28$ ;  $p < 0,00001$ ), что соответствует данным A.W. Yu (1997) о взаимосвязи высоких темпов УФ с развитием гипотензии на ГД.

На заключительном этапе была исследована возможность профилактики и коррекции ИДГ с помощью блока АСКД. Проанализированы результаты в группе из 35 пациентов, получавших процедуры ГД с помощью стандартного подхода диагностики и коррекции эпизодов гипотензии и при применении компьютерного алгоритма управления УФ. В ходе данного исследования мы сравнили преддиализные, постдиализные уровни САД, ДАД, среднего АД (МАР), а также интрадиализные вариации АД у больных, у которых применялись различные подходы к коррекции гипотензии.

Средние значения преддиализного САД и ДАД были выше при применении блока АСКД:  $132,5 \pm 25$  и  $78,6 \pm 18,1$  мм рт. ст. против  $124,3 \pm 26,6$  и  $73,7 \pm 18,1$  мм рт. ст. ( $p=0,009$  и  $p=0,0008$  соответственно). Это способствовало лучшей переносимости процедур ГД: уменьшилось количество эпизодов гипотонии, жалоб, связанных с высокими темпами УФ (судороги в мышцах, общая слабость, потеря сознания, осиплость голоса). Различие преддиализных значений АД объясняется тем, что нами были рассчитаны средние данные всех четырех процедур, при этом преддиализное АД было стабилизировано, начиная со второй-третьей процедуры. Этот результат обеспечивался лучшим профилем УФ и достижением наиболее подходящего водного статуса пациента за счет минимизации ошибки при установке объема УФ и возможной дегидратации пациента.

Средние значения постдиализного АД были выше при применении АСКД:  $125,7 \pm 24$  и  $75,9 \pm 18,3$  против  $114,3 \pm 24,4$  и  $71,2 \pm 16,3$  мм рт. ст. соответственно ( $p=0,002$  и  $p=0,006$  соответственно). Повышение постдиализных значений САД позволяло больным достичь лучшего общего самочувствия после ГД и в междиализный промежуток. В частности, уменьшилось количество жалоб на слабость, достигнут лучший контроль АД в домашних условиях, что благоприятно повлияло на качество жизни – у 23% пациентов уменьшалось количество жалоб на слабость, головокружение, еще у 29% имела место более редкая дестабилизация АД. Детальное сравнение уровней МАР до и после процедуры ГД дало сходные результаты. При применении алгоритма

контроля скорости УФ среднее преддиализное значение МАР было выше по сравнению со стандартной диализной процедурой ( $96,6 \pm 24,4$  мм рт. ст. против  $90,5 \pm 22,2$  мм рт. ст.,  $p=0,0004$ ). Среднее постдиализное значение МАР составило  $91,8 \pm 18,9$  мм рт. ст. против  $84,9 \pm 18,2$  мм рт. ст. ( $p=0,001$ ).

Средние уровни САД, ДАД и МАР до и после проведения процедуры гемодиализа при их оценке стандартным методом и при применении АСКД представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Параметры преддиализного и постдиализного АД при применении двух методов контроля

Показатели АД	Параметры преддиализного АД, мм рт. ст. (n=35)		P	Параметры постдиализного АД, мм рт. ст. (n=35)		P
	Стандартный метод	АСКД		Стандартный метод	АСКД	
САД	124,3±26,6	132,5±25,0	<b>0,009</b>	114,6±24,5	125,7±24,1	<b>0,002</b>
ДАД	73,7±18,1	78,6±18,1	<b>0,008</b>	71,4±16,4	75,9±18,4	<b>0,006</b>
МАР	89,8±19,8	95,9±19,6	<b>0,0004</b>	85,1±18,3	91,8±19,1	<b>0,001</b>

Примечание: P – значимость различий параметров АД, оцененных стандартным методом и АСКД; жирным шрифтом выделены статистически значимые ( $P < 0,05$ ) межгрупповые различия по критерию Краскела-Уоллиса; n – численность групп

При проведении анализа интрадиализных вариаций АД с использованием двух методов профилактики ИДГ (рисунок 5) установлено, что при применении АСКД значения АД были выше: САД  $124,0 \pm 20,5$  против  $110,2 \pm 17,3$  ( $p=0,03$ ) и ДАД  $75,9 \pm 14,2$  против  $68,3 \pm 17,9$  мм рт. ст. ( $p=0,02$ ).

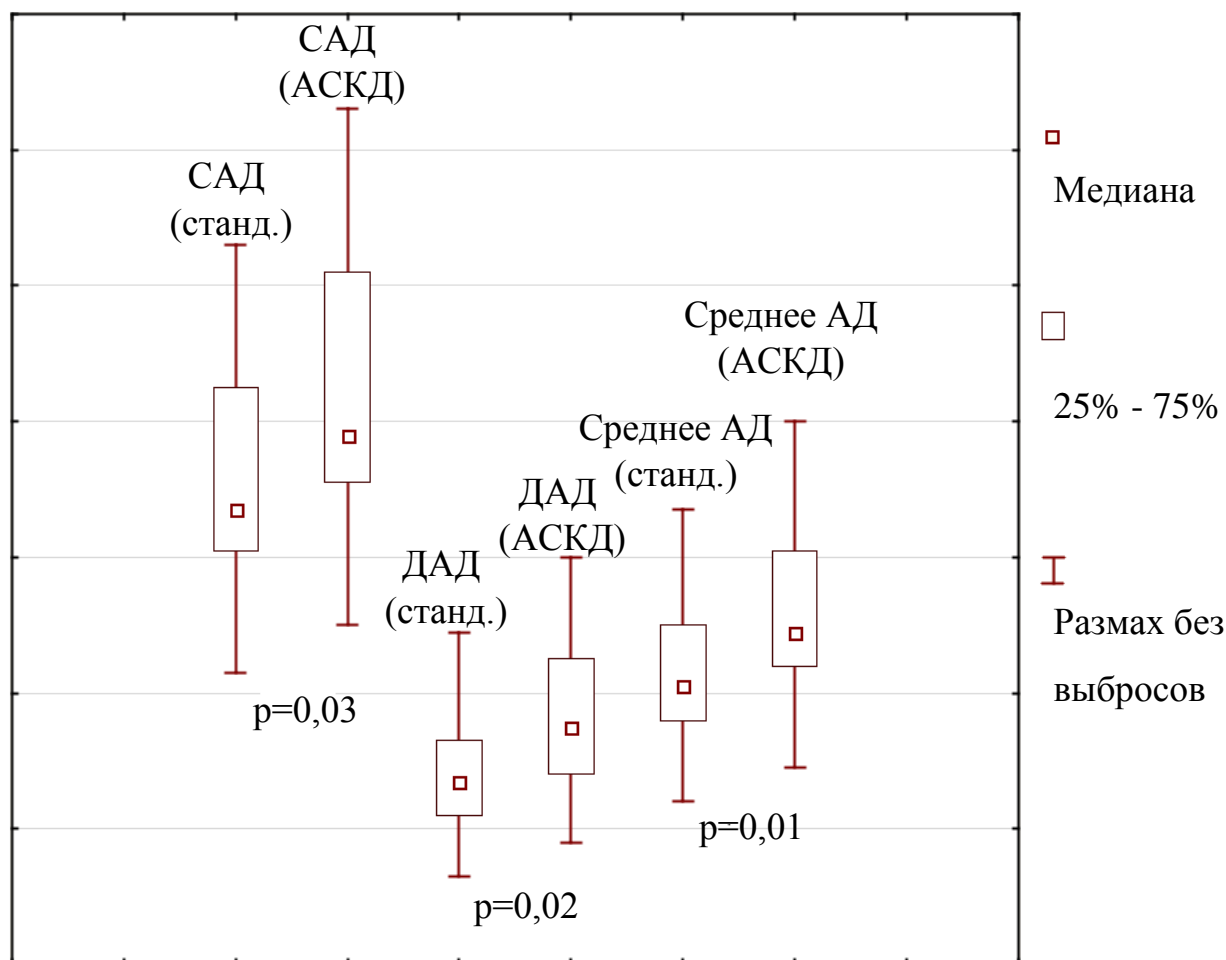


Рисунок 3 – Сравнительный анализ интрадиализных вариаций САД, ДАД и МАР при стандартном подходе и применении блока АСКД

Изучение интрадиализных вариаций МАР обнаружило сходную тенденцию:  $82,5 \pm 13,9$  и  $91,5 \pm 15,6$  мм рт. ст. соответственно ( $p=0,01$ ). Таким образом, применение системы контроля УФ привело к увеличению интрадиализного САД на 11,1%, ДАД – на 10%, а МАР – на 9,83%.

Исследуя частоту возникновения эпизодов ИДГ во время проведения процедур, мы ориентировались как на сами эпизоды, так и на симптомы, связанные с проявлением гипотензии и требующие интервенций гипертонического раствора глюкозы. Введение раствора глюкозы 40% выполнялось для восполнения сосудистого русла жидкостью из тканей организма, что приводило как к повышению АД, так и к регрессии симптомов. Количество интервенций раствора глюкозы 40% – 10,0 снижалось на 54,5% – с

86 до 27 ( $p=0,000$ ). Частоту эпизодов гипотензии мы рассчитывали как отношение числа эпизодов гипотензии к общему числу измерений АД. Показано, что частота эпизодов гипотензии составила 26,2% (211 случаев на 1134 измерения АД) при применении консервативного подхода без дополнительных способов контроля скорости УФ. При применении блока АСКД частота гипотензии составила 8,3% (387 случаев на 4972 измерения АД). Процент снижения составил 20,33% ( $p=0,000$ ), что позволяет говорить о компьютерном алгоритме контроля скорости УФ как об эффективном способе борьбы с синдиализной гипотензией.

## ВЫВОДЫ

1. Онлайн-мониторирование дозы диализа больным хронической болезнью почек, находящимся на программном гемодиализе, является предпочтительным методом оценки индекса  $eKT/V$  в связи рядом преимуществ по сравнению с методикой оценки по лабораторным образцам крови до и после процедуры гемодиализа, а именно: он исключает ошибки персонала при заборе крови, вычисление индекса  $eKT/V$  происходит на протяжении всей процедуры, доза диализа вычисляется каждый сеанс гемодиализа.

2. Высокие темпы ультрафильтрации (более 13 мл/кг/час) оказывают негативное влияние на уровень артериального давления в период проведения процедуры гемодиализа у больных хронической болезнью почек, увеличивая распространенность интрадиализной гипотензии. Ее распространенность составляла 26,69%, при этом установлена отрицательная корреляция между скоростью ультрафильтрации и систолическим артериальным давлением ( $r=-0,28$ ).

3. Преддиализная, интрадиализная и постдиализная гипотензия негативно влияют на выживаемость больных хронической болезнью почек, находящихся на программном гемодиализе, увеличивая риск смерти больных с преддиализным диастолическим артериальным давлением на 55% и 69% в квартилях 45-77,8 мм рт. ст. и 77,8-83,7 мм рт. ст. соответственно. Снижение постдиализного систолического артериального давления до 125,9 мм рт. ст. и

более ассоциировано с повышением риска смерти на 59%; снижение постдиализного артериального давления до 88,1 мм рт. ст. и более выявило значимое возрастание риска смерти на 35%. Риск смерти повышается у всех больных хронической болезнью почек с синдиализной гипотензией, а именно: при легкой (>10 мм рт. ст.) в 1,3 раза (на 31%); при умеренной (>20 мм рт. ст.) в 2,4 раза (на 240%); при тяжелой (>30 мм рт. ст.) в 2,49 раз (на 249%).

4. Применение компьютерного алгоритма контроля скорости ультрафильтрации способствует оптимизации и персонификации программы гемодиализа, позволяя снизить число эпизодов синдиализной гипотензии и уменьшить частоту интервенций гипертоническими растворами, направленных на стабилизацию АД. Исключение ошибок в работе медицинского персонала и постоянный мониторинг контролируемых параметров пациента в период проведения процедуры гемодиализа снижает риск осложнений на 20,33%.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Исследованная опция онлайн-мониторирования отработанного диализата может широко использоваться для контроля индекса КТ/V у больных хронической болезнью почек, находящихся на программном гемодиализе. Целесообразно оборудовать каждый диализный аппарат данной опцией для контроля эффективной дозы диализа на каждом сеансе, а также исключения ошибок персонала и лабораторного сопровождения процедуры.

2. При проведении процедуры гемодиализа необходим постоянный мониторинг уровня артериального давления для профилактики и своевременной коррекции эпизодов интрадиализной гипотензии в связи с их негативным влиянием на выживаемость больных хронической болезнью почек.

3. Процедуры гемодиализа пациентам с хронической болезнью почек, введенным в программный гемодиализ, следует проводить при темпе ультрафильтрации не выше 13 мл/кг/ч и не допускать снижения интрадиализного артериального давления более чем на 20-30 мм рт. ст.

4. У больных хронической болезнью почек, склонных к эпизодам интрадиализной гипотензии, большим междуализным прибавкам жидкости, с

необходимостью в значительных объемах ультрафильтрации оптимально проведение гемодиализа на аппаратах с компьютерным алгоритмом управления скоростью ультрафильтрации.

### СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Гемодиализ или гемодиализация: актуализация выбора [Текст] / В.Ю. Шило, **И.Ю. Драчев**, О.Б. Рыбакова [и др.]. – Текст : непосредственный // Московская медицина. – 2016. – Специальный выпуск № 1. – С. 209-210.
2. **Драчев, И.Ю.** Хроническая болезнь почек и заместительная почечная терапия: медико-социальные и клинические аспекты проблемы (обзор литературы) / И.Ю. Драчев, В.Ю. Шило. – Текст : непосредственный // Верхневолжский медицинский журнал. – 2016. – Т. 15, № 4. – С. 45-49.
3. **Драчев, И.Ю.** Влияние показателей пред- и постдиализного артериального давления и его вариаций в ходе процедуры гемодиализа на выживаемость пациентов в 5-летнем когортном исследовании в условиях реальной клинической практики / И.Ю. Драчев, В.Ю. Шило. – Текст : непосредственный // **Клиническая нефрология**. – 2017. – № 3. – С. 14-22.
4. Shilo, V. Association of predialysis and intradialytic blood pressure changes with 5- year survival rates in multicenter prospective cohort study of ESRD patients on maintenance hemodialysis (HD) / V. Shilo, **I. Drachev**. – Text: electronic // ICN WCN. – 2017. – URL: <https://cm.theisn.org/cmgateway/wcn17/index.html?module=searchableprogramme&personid=anonymous&key=0b043bad6d30b7641c8df4bb4ba50591f39d2bfe#!abstractdetails/0005873> (дата обращения: 02.10.2019).
5. **Драчев, И.Ю.** Выживаемость пациентов в зависимости от значений преддиализного пульсового давления и его вариаций в ходе процедуры гемодиализа в 5-летнем когортном исследовании / И.Ю. Драчев, Г.С. Джулай, В.Ю. Шило. – Текст : непосредственный // **Врач-аспирант**. – 2018. – Т. 1, № 86. – С. 26-36.
6. **Драчев, И.Ю.** Новый подход в профилактике и коррекции интрадиализной гипотензии у больных на программном гемодиализе / И.Ю. Драчев, В.Ю. Шило, Г.С. Джулай. – Текст : непосредственный // **Трансплантология**. – 2018. – Т. 4, № 10. – С. 298-307.
7. **Драчев, И.Ю.** Уровень натрия сыворотки крови и диализирующего раствора: взаимосвязь и влияние на интрадиализные изменения систолического артериального давления, водный баланс и скорость ультрафильтрации в ходе процедуры программного гемодиализа / И.Ю. Драчев, Г.С. Джулай, Н.А. Шатохина. – Текст : непосредственный // Материалы XII Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых-медиков

«Молодежь – практическому здравоохранению», 2018. – Тверь: РИЦ ТГМУ. – С. 349-352.

8. Шило, В.Ю. Гипотензивные эпизоды на программном гемодиализе в ходе диализной процедуры: современный подход к диагностике, профилактике и коррекции / В.Ю. Шило, **И.Ю. Драчев**. – Текст : непосредственный // Клиницист. – 2018. – Т. 12, № 3-4. – С. 30-36.

9. Prevention severe intradialytic hypotensive episodes in patients on maintenance hemodialysis (HD) by automated biofeedback system ultrafiltration rate control in a 3-week pilot prospective study / V. Shilo, **I. Drachev**, N. Tomilina [et al.]. – Text : visual // Nephrology Dialysis Transplantation. – 2018. – Vol. 33, № 1. – P. 536-537.

10. **Драчев, И.Ю.** Оценка эффективности спектроскопического и классического методов расчета дозы диализа у больных хронической болезнью почек в проспективном перекрестном исследовании / И.Ю. Драчев, В.Ю. Шило, Г.С. Джулай. – Текст : непосредственный // Верхневолжский медицинский журнал. – 2019. – Т. 18, № 2. – С. 3-10.

11. Шило, В.Ю. Новые аппаратные возможности оптимизации гемодиализной программы / В.Ю. Шило, **И.Ю. Драчев**. – Текст : непосредственный // **Клиническая нефрология**. – 2019. – № 3. – С. 10-18.

12. Шило, В.Ю. Прогностическое значение гериатрического нутритивного индекса на выживаемость пациентов на программном диализе в проспективном когортном исследовании / В.Ю. Шило, **И.Ю. Драчев**, О.Б. Рыбакова. – Текст : непосредственный // Нефрология. – 2019. – Т. 23, Приложение № 1. – С. 129.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД – артериальное давление

АСКД – автоматическая система контроля давления

ГД – гемодиализ

ДАД – диастолическое артериальное давление

ЗПТ – заместительная почечная терапия

ИДГ – интрадиализная гипотензия

МАР – среднее артериальное давление

САД – систолическое артериальное давление

УФ – ультрафильтрация

ХБП – хроническая болезнь почек