

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования  
«Тверской государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

*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

**Диссертация  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук**

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук,  
профессор Джулай Г.С.

**Научный консультант:**

кандидат медицинских наук,  
доцент Шило В.Ю.

Тверь – 2019

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ.....</b>	<b>5</b>
<b>ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>14</b>
1.1 Хроническая болезнь почек как медико-социальная проблема .....	14
1.1.1 Понятие, определение, принципы диагностики ХБП.....	14
1.1.2 Эпидемиология, актуальность изучения ХБП.....	16
1.2 Заместительная почечная терапия при ХБП стадии 5 Д .....	18
1.2.1 Гемодиализ: распространенность, виды диализа, программа ГД	18
1.2.2 Адекватность диализа при лечении хронической болезни почек	21
1.2.3 Способ расчета диализной дозы по уровню снижения мочевины (URR).....	22
1.2.4 Способ расчета диализной дозы с использованием индекса КТ/V .....	23
1.2.5 Методы определения индекса КТ/V .....	27
1.2.6 Рикошет мочевины .....	28
1.3 Аппаратные методы определения индекса КТ/V .....	32
1.4 Интрадиализная гипотензия у больных ХБП .....	34
1.4.1 Эпидемиологические характеристики, причинные и прогностические факторы интрадиализной гипотензии .....	34
1.4.2 Методы профилактики и коррекции интрадиализной гипотензии .....	37
1.5 Концепция «сухого веса» у больных ХБП стадии 5 Д .....	40
<b>ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....</b>	<b>43</b>
2.1 Характеристика больных с хронической болезнью почек, включенных в исследование.....	43
2.1.1 Характеристика больных с ХБП 5 Д, включенных в первое исследование .....	44
2.1.2 Характеристика больных ХБП 5 Д, включенных во второе исследование .....	45

2.1.3 Характеристика больных ХБП 5 Д, включенных в третье исследование .....	49
2.2 Процедура сбора и анализа данных .....	52
2.3 Методы клинико-лабораторного сопровождения процедуры гемодиализа у пациентов с хронической болезнью почек .....	54
2.3.1 Клиническое обследование пациентов .....	54
2.3.2 Лабораторный контроль состояния пациентов .....	54
2.3.3 Контроль применения диализных растворов .....	55
2.3.4 Определение индекса КТ/V .....	55
<b>ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....</b>	<b>57</b>
3.1 Сравнительный анализ результатов определения индекса $eKT/V$ , рассчитанного при помощи онлайн-мониторирования дозы отработанного диализата и по пробам крови .....	57
3.2 Результаты исследования достижения целевого уровня дозы ГД .	59
3.3 Эпизоды интрадиализной гипотензии и влияние уровня пред- и постдиализного АД на выживаемость пациентов, находящихся на программном ГД.....	64
3.3.1 Результаты влияния пред- и постдиализного уровня АД на выживаемость диализных больных (модель Каплана-Мейера).....	64
3.3.2 Оценка влияния пред- и постдиализного уровня АД на выживаемость диализных пациентов в регрессионной модели Кокса	67
3.3.3 Связь интрадиализных вариаций артериального давления у пациентов на программном гемодиализе с их актуальной выживаемостью.....	69
3.3.4 Оценка влияния скорости ультрафильтрации на вариации интрадиализного САД.....	71
3.4 Оценка возможностей использования блока автоматизированного контроля давления у пациентов на программном ГД.....	73

3.4.1	Результаты оценки применения аппаратного автоматизированного контроля давления на уровень пред- и постдиализного АД.....	73
3.4.2	Анализ результативности двух подходов к контролю и коррекции АД у пациентов, находящихся на программном гемодиализе – стандартного и с применением блока АСКД.....	78
3.4.3	Оценка влияния работы блока АСКД на интрадиализные вариации АД у диализных больных .....	80
3.4.4	Оценка влияния применения блока АСКД на скорость ультрафильтрации.....	81
3.4.5	Влияние применения блока АСКД на другие параметры у пациентов при проведении сеанса ГД.....	82
<b>ГЛАВА 4.</b>	<b>ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....</b>	<b>84</b>
	<b>ВЫВОДЫ.....</b>	<b>95</b>
	<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....</b>	<b>97</b>
	<b>СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ .....</b>	<b>98</b>
	<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....</b>	<b>99</b>

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

В Российской Федерации свыше 45 000 пациентов находятся на заместительной почечной терапии (ЗПТ), из них большинство (примерно 75%) получают поддерживающее лечение методом программного гемодиализа (Томилина Н.А. и др., 2017). Гемодиализ (ГД) – длительное, часто пожизненное и весьма дорогостоящее лечение. Оно выполняется с помощью аппарата «искусственная почка», который замещает функции пораженного органа. В условиях ограниченного доступа к трансплантации почки лечение диализом может длиться годами, поддерживая должное качество жизни и обеспечивая длительную выживаемость, при этом основная задача ЗПТ – максимальная медико-социальная реабилитация пациента.

Программный ГД должен обеспечить как адекватное удаление уремических токсинов, так и поддержание водного баланса. В 1985 году J.A. Sargent и F.A. Gotch для количественной оценки дозы диализа разработали индекс КТ/V. Не вызывает сомнений, что при неадекватном диализе гораздо чаще происходит развитие уремических осложнений, таких как полинейропатия, неконтролируемая нефрогенная анемия, амилоидоз внутренних органов, синдром карпального канала, вторичный гиперпаратиреоз (Волгина Г.В. и др., 2017; Захарова Е.В. и др., 2018). Развитие осложнений нередко бывает обусловлено затруднениями оценки адекватности дозы диализа традиционным методом, при котором часто возникают систематические ошибки.

Помимо метода определения КТ/V по формуле Даугирдаса (Даугирдас Д.Т. и др., 2019) на основании проб крови до и после диализа существуют онлайн-методы, основанные на ионном диализансе или спектрофотометрии, которые измеряют КТ/V в ходе каждой процедуры. Есть множество свидетельств того, что адекватность не может быть отражена только по кинетике мочевины (Agar J.W., 2016).

Другим важным критерием достижения адекватности сеанса диализа является удаление избыточной жидкости в ходе процедуры или ультрафильтрация (УФ), что является важным элементом концепции достижения «сухого веса» у пациентов на ГД. В соответствии с этой концепцией пациент должен удовлетворительно переносить как междиализную прибавку жидкости, так и ее удаление в ходе процедуры (Charra В. et al., 2001). Однако при значительной перегрузке жидкостью возникает необходимость в высоких объемах и скорости УФ, что нередко ведет к снижению АД или интрадиализной гипотензии, гипоксии и ухудшению перфузии жизненно важных органов. Повторные симптоматические гипотензивные эпизоды приводят к ишемии и «станнингу» (оглушению) миокарда, локальным нарушениям сократимости левого желудочка. Эпизоды гипотензии негативно влияют на заболеваемость и смертность больных на ГД, нередко требуют снижения скорости кровотока, что, в свою очередь, влияет на обеспеченную дозу диализа. Таким образом, профилактика синдиализной гипотензии является актуальной клинической проблемой, требующей новых подходов в профилактике и коррекции (Серов В.А. и др., 2016).

Одним из новых методов предотвращения синдиализной гипотензии является компьютерный алгоритм управления УФ. Данный блок анализирует уровни АД в динамике и профилирует скорость УФ, позволяя снизить риск возникновения эпизодов гипотензии. Однако в литературе имеются лишь единичные публикации по проблеме онлайн-мониторинга диализной дозы и компьютерного алгоритма управления УФ у больных на ГД, при этом как комплексная проблема в рамках единого исследования указанные ее аспекты практически не изучены, что и предопределило необходимость проведения данной работы.

### **Степень разработанности темы исследования**

Общепринятая программа ГД подразумевает проведение процедур ГД по 12 часов в неделю (Shafiee M.A. et al., 2017). При этом программа, подразумевающая трехразовый ГД, остается дискуссионной и сегодня. Последние десятилетия внимание уделялось в основном индексу КТ/V, однако есть многочисленные сви-

детельства того, что адекватность дозы ГД не может быть оценена только по кинетике мочевины (Agar J.W., 2016). Большое внимание научное сообщество проявляет к скорости УФ, ее связи с осложнениями, развивающимися у пациентов на ГД, а также к их выживаемости.

Существуют данные, что при высокой скорости УФ повышается вероятность возникновения интрадиализной гипотензии (ИДГ), а также смерти при высоких темпах УФ. Отсутствие четких стандартов при расчете скорости УФ не позволяет в клинических условиях индивидуально снизить эти риски. Определение безопасных темпов УФ и выявление их связи с выживаемостью больных позволит оптимизировать диализную программу.

### **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 эквилибрированного 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, а также 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 гипертонического раствора глюкозы.



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

### **Методология и методы диссертационного исследования**

Для решения поставленных задач были использованы клинико-анамнестические, лабораторные и инструментальные методы обследования больных.

В ходе решения поставленных задач было выполнено три самостоятельных клинических исследования. Первое исследование было когортное проспективное. Исследуемая когорта была сформирована из 100 больных, находящихся на программном ГД в диализном центре Б. Браун Авитум Куркино (ООО «МЦВТП») – главный врач, кандидат медицинских наук О.Б. Рыбакова. Второе исследование было обсервационное когортное проспективное с ретроспективным анализом. Исследуемая когорта из 3723 больных была сформирована из больных цепочки диализных центров группы Б. Браун Авитум Руссланд Клиникс в РФ. Дизайн третьего исследования – случай-контроль с перекрестным дизайном. Исследуемая когорта была сформирована из 35 больных, находящихся на программном ГД в диализном центре Б. Браун Авитум Куркино (ООО «МЦВТП»).

Первое из исследований было посвящено сравнению методов расчета диализной дозы, второе – изучению значимости эпизодов гипотензии в ходе гемодиализа и ее связи с выживаемостью, третье – исследованию новых подходов к профилактике и коррекции интрадиализной гипотензии.

Исследование одобрено Этическим комитетом Тверского государственного медицинского университета.

Материалы и методы исследования подробно изложены в соответствующем разделе рукописи.

Использованные средства:

- гемодиализный аппарат «Искусственная почка» Б. Браун Диалог + Эволюшн;

- опция Adimea (опция измерения дозы диализа методом спектрофотометрии);
- опция bioLogic RR Comfort (АСКД);
- опция НИАД;
- кровопроводящие магистрали В. Braun;
- высокопроницаемые диализаторы Elisio 17Н, Elisio 19Н, Elisio 21Н, Elisio 25Н, Xevonta Hi 20, Xevonta Hi 23;
- система централизованной раздачи диализата;
- установка для очистки воды колонного типа (сорбционно-угольный фильтр);
- установка для очистки воды колонного типа (фильтр-обезжелезиватель);
- установка для очистки воды колонного типа (песчаный фильтр);
- система обратного осмоса AquaBoss;
- система горячей стерилизации петли.

Работа выполнена под руководством заведующего кафедрой факультетской терапии ФГБОУ ВО Тверской государственной медицинской университет Минздрава России, доктора медицинских наук, профессора Г.С. Джулай, научное консультирование проведено доцентом кафедры нефрологии ФГБОУ ВО Московского государственного медико-стоматологического университета имени А.И. Евдокимова Минздрава России, кандидата медицинских наук, доцента В.Ю. Шило.

### **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 исключаям 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.

### **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 значительный 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. Личное участие автора в подготовке научных публикаций по теме исследования – 85%.

### **Апробация материалов диссертации**

Основные положения диссертации доложены на международном конгрессе нефрологов ISN WCN (Мехико, 2017 г.), межвузовской научно–практической

конференции студентов и молодых ученых-медиков «Молодежь – практическому здравоохранению» (Тверь, 2018 г.), научно-практической конференции Центрального Федерального округа РФ «Актуальные вопросы нефрологии и заместительной почечной терапии» (Москва-Тверь-Москва, 2018 г.), международном конгрессе ERA-EDTA 55TH CONGRESS (Копенгаген, 2018 г.).

Диссертация апробирована на совместном заседании кафедр факультетской терапии, госпитальной терапии и профессиональных болезней, общественного здоровья и здравоохранения с курсом истории медицины ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России и единогласно рекомендована к защите.

### **Публикации**

По материалам исследования опубликовано 11 печатных работ. Статей в журналах – 7, том числе опубликованных в рецензируемых научных журналах, рекомендуемых ВАК РФ для публикации материалов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук – 4, тезисов в материалах съездов и конференций – 4.

### **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.

### **Структура и объем диссертации**

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.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Хроническая болезнь почек как медико-социальная проблема

#### 1.1.1 Понятие, определение, принципы диагностики ХБП

Хроническая болезнь почек (ХБП) – общий термин для гетерогенных патологических состояний, влияющих на структуру и функции почек. Это надназологическое понятие, которое применяется вне зависимости от основного заболевания и подразумевает наличие любых маркеров, связанных с повреждением почек и персистирующих в течение более трех месяцев вне зависимости от нозологического диагноза (Смирнов А.В. и др., 2012). О нем можно говорить при повреждении почек либо снижении их функций в течение 3 месяцев и более. Сформулированные принципы для определения и классификации этого состояния способствовали важному сдвигу в сторону признания ХБП в качестве проблемы общественного здоровья во всем мире, которая должна быть взята под контроль уже на ранних стадиях ее возникновения у конкретного пациента.

Классификация ХБП построена на основе определения степени тяжести заболевания, которая оценивается по скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и выраженности альбуминурии. Первая стадия ХБП устанавливается при СКФ > 90 мл/мин, но с признаками нефропатии. Вторая стадия устанавливается при СКФ 60–89 мл/мин. При умеренном снижении СКФ до 45–59 мл/мин устанавливается стадия 3а. Выраженное снижение СКФ до 30–44 мл/мин позволяет говорить о стадии ХБП 3б. Тяжелым течением ХБП считают при СКФ 15–29 мл/мин, а терминальную, пятую стадию ХБП устанавливают при СКФ менее 15 мл/мин. Если у пациента достоверно установлена СКФ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в течение 3-х месяцев, то это состояние классифицируется как ХБП независимо от наличия или отсутствия других симптомов (Levey A.S. et al., 2002).

ХБП можно диагностировать с помощью обычных лабораторных анализов – клинического и биохимического анализов крови, общего анализа мочи (Билоус

Р.В. и др., 2017; Кобалава Ж.Д. и др., 2018; Levey A.S. et al., 2012). Важнейшим параметром для диагностики ХБП является СКФ, нормализованная к площади поверхности тела и выраженная в мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (Baylis C. et al., 1997).

Самыми надежными на сегодняшний день остаются клиренсовые методы. Они основаны на оценке клиренса экзогенного вещества инулина, <sup>51</sup>Cr-ЭДТА (этилендиаминтетрауксусная кислота), <sup>99m</sup>TcДТПА (диэтилентриаминопентауксусная кислота), <sup>125</sup>I-йоталамата или йогексола. «Золотым стандартом» определения СКФ считается ее расчет по инулину. Недостатками клиренсовых методов является их трудоемкость, высокая стоимость (Смирнов А.В. и др., 2012). В настоящее время такие методы используются в научных исследованиях либо при необходимости определения СКФ с максимальной точностью.

Наиболее часто применяется оценка СКФ по клиренсу эндогенного креатинина. Такой метод более удобен, но точность результата ниже. Проба Реберга–Тареева основана на 24-часовом сборе мочи. На практике проба Реберга–Тареева применялась для оценки СКФ по уровню креатинина сыворотки крови.

С конца 50-х годов прошлого века начались попытки оценки СКФ на основе уровня креатинина в крови (Effersoe P., 1957). В 1970-х годах исследователи искали способ расчета СКФ, который бы обеспечивал максимальную точность. Первой формулой, получившей широкое распространение, стала формула Кокрофта–Голта (Cockcroft D.W., 1976). Ее преимуществом была простота расчетов, но полученный результат оценивал только клиренс креатинина и не был стандартизирован в отношении антропометрических параметров, в частности, не учитывал площадь поверхности тела.

Позднее ученые вывели формулы на основе результатов исследования MDRD (Modification of Diet in Renal Disease), которые не требовали делать поправку на площадь поверхности тела (Levey A.S. et al., 1999). В конце 2000-х годов был разработан способ расчета СКФ – уравнение СКД-EPI (Levey A.S. et al., 2009). В нашей стране применяются оба метода. Точность оценки СКФ зависит от тщательности забора анализов и точности лаборатории. Точная оценка различий по признакам этнического происхождения или региона потребуют коррекции су-

ществующих уравнений для расчета СКФ по сравнению с аналогичным методом ее определения эталонным методом анализа уровня креатинина. В то же время уравнение СКД-EPI рекомендуется для оценки СКФ с учетом возможности некорректных расчетов в некоторых клинических ситуациях и в некоторых популяциях (Шилов Е.М. и др., 2012).

### **1.1.2 Эпидемиология, актуальность изучения ХБП**

Распространенность ХБП в общей популяции достигает 10% (Eknouyan G. et al., 2004; Martínez-Castelao A. et al., 2014). В РФ популяционные эпидемиологические исследования не проводились, но отмеченная распространенность разных стадий ХБП совпадает со странами Европы, Азии и Америки (Томилина Н.А. и др., 2014).

Обращают на себя внимание как эпидемиологические характеристики ХБП во всем мире, так и возраст больных, у которых она выявляется. Доля больных со СКФ менее 60 мл/мин была самой высокой у больных в возрасте 60-69 лет (Mauey G., 2014). При этом за последние годы ХБП стала поражать людей все более молодого трудоспособного возраста, что является огромной социальной проблемой. При обследовании 9614 пациентов в Индии с выявленной ХБП 3 стадии средний возраст больных составил  $51 \pm 13,6$  лет (Rajapurkar M.M. et al., 2012). В то же время в Китае при обследовании 1185 пациентов их средний возраст составил  $63,6 \pm 14,7$  года (Zhang L. et al., 2012). В США афроамериканцы и латиноамериканцы достигают терминальной стадии болезни почек в более молодом возрасте, чем белое население – средний возраст 57 и 58 лет против 63 лет (Feehally J., 2005). В мире зарегистрировано 956000 летальных исходов от ХБП в 2013 году, что значительно выше, чем в 1990 году, когда было зарегистрировано 409000 смертельных исходов (Mohsen N. et al., 2015). Прогнозируемые изменения структуры населения в мире позволяют высказать предположение, что потенциальное количество случаев ХБП в терминальной стадии будет непропорционально возрастать в странах, где доля пожилого населения увеличивается (Шилов Е.М. и др., 2012).



Большой проблемой является диагностика ХБП из-за того, что болезнь часто протекает бессимптомно даже в терминальную стадию (Шутов А.М., 2014; Adeera L. et al., 2013). Из этого следует, что наиболее часто и драматично заболевание диагностируется уже на поздней стадии, когда нет возможности замедлить его прогрессирование, а также появляется необходимость в дорогостоящем лечении. Более благоприятной для пациента является ситуация, когда ХБП диагностируется на ранних стадиях, что дает возможность своевременного применения нефропротективной терапии и диеты, приводящих к замедлению прогрессирования ХБП (Шутов Е.В. и др., 2013; Моисеев В.С. и др., 2014; Шутов Е.В., 2016; Строков А.Г. и др., 2017). Нефропротективная медикаментозная терапия включает в себя комбинацию блокаторов рецепторов ангиотензина II и ингибиторов АПФ а также  $\beta$ -адреноблокаторов третьего поколения и агонистов II имидазолиновых рецепторов (Кузьмин О.Б. и др., 2006; Ruggenti P. et al., 2005). Это экономически более целесообразно, так как стоимость такой терапии значительно ниже, чем лечение методом ЗПТ.

Важным аспектом проблемы является то, что развитие ХБП от начальной до терминальной стадии представляет необратимый процесс, можно лишь повлиять на его скорость. Некоторые авторы склоняются к мнению, что распространение ХБП приобрело характер пандемии (Norris K. et al., 2003). При этом человек может не иметь никаких симптомов и чувствовать себя хорошо. Учитывая, что в настоящее время в РФ должно наблюдение за состоянием здоровья населения в виде ежегодных диспансерных осмотров недостаточно обеспечено, пациенты, нуждающиеся в нефропротективной терапии, либо не получают ее, либо она назначается несвоевременно и не в полном объеме. Вследствие этого происходит увеличение числа пациентов, у которых впервые был установлен диагноз ХБП в терминальной стадии, когда пациент уже нуждается в ЗПТ. Поздняя диагностика является причиной роста числа больных молодого возраста, что ассоциировано с повышением риска кардиоваскулярной смертности, потребностью в госпитализациях, развитием кровотечений, инсультов и транзиторных ишемических атак (Go A.S. et al., 2004; McCullough P.A. et al., 2007; Olesen J.B. et al., 2012; Piccini J.P. et

al., 2013; Modi Z.J. et al., 2019). По данным исследования Т. Liyanage. et al. (2015), средний возраст больных, получающих ЗПТ, составляет 63 года.

## **1.2 Заместительная почечная терапия при ХБП стадии 5 Д**

### **1.2.1 Гемодиализ: распространенность, виды диализа, программа ГД**

Согласно рекомендациям Российского диализного общества, больные с СКФ менее 15 мл/мин должны наблюдаться у нефролога с ежемесячным контролем лабораторных анализов, а при наличии сахарного диабета, согласно рекомендациям DOQI, начинать лечение ГД. Кооперативное исследование действенности такой практики показало, что начало диализного лечения больным при СКФ > 10 мл/мин увеличивает их выживаемость (Korevaar J.C. et al., 2001; KDOQI, 2002).

ГД – метод лечения больных с почечной недостаточностью путём экстракорпорального очищения крови через полупроницаемую мембрану в массообменном устройстве (диализаторе). Это длительное, как правило, пожизненное лечение, на которое тратится значительная часть расходов здравоохранения. От 5,3 до 10,5 миллионов человек в мире нуждаются в диализе или трансплантации, и многие из них умирают из-за недостаточного обеспечения диализом (Wang H. et al., 2016).

По данным российского диализного общества, в РФ в 2015 году ЗПТ получали 44136 человек. Каждый год данная популяция в среднем возрастает на 12,4%. На сегодня обеспеченность населения данными видами лечения остается в 3,2-4,5 раза ниже, чем в странах ЕС, и в 8 раз ниже, чем в США (Томилина Н.А. и др., 2014).

Заболеваемость и распространенность ХБП в терминальной стадии, требующей лечения методом программного ГД, существенно различается в различных странах и регионах. Более 80% всех пациентов, получающих лечение ГД, находится в развитых странах с большой долей пожилого населения и наиболее обеспеченных всеобщим доступом к медицинской помощи (White S.L. et al., 2008).

Самые низкие показатели обеспеченности ЗПТ – в беднейших странах мира. Продемонстрирована взаимосвязь между валовым внутренним продуктом на душу населения и уровнем развития ЗПТ в странах с различным доходом (Jha V., 2009).

Факт недостаточной обеспеченности диализных больных связан с высокой стоимостью лечения ГД. Годовая стоимость лечения методом программного ГД обходится бюджету РФ примерно в 900000 рублей на человека. В бедных странах такой вид лечения становится слишком обременительным для бюджета, что приводит к снижению доступности медицинской помощи (Karopadi A.N. et al., 2013).

Важным аспектом лечения программным ГД является оснащенность диализного центра. Принцип работы аппарата «искусственная почка» не изменился с 80-х годов прошлого века, на сегодняшний день он представляет собой сложный аппарат, стоимость которого может достигать нескольких миллионов рублей, кроме того необходимо дорогостоящее оборудование для очистки воды. Таким образом, общая стоимость оснащения одного диализного центра высока и является затратной статьёй расходов бюджета даже для стран с хорошо развитой экономикой. Еще большей нагрузкой на бюджет ложится стоимость необходимых расходных материалов – диализатора, магистралей, игл, растворов для диализа и др. (Смирнов А.В. и др., 2006).

Неудовлетворительная диагностика ХБП на ранних стадиях, низкая осведомленность больных о состоянии своего здоровья (<10% осведомлены о своей болезни), позднее обращение пациентов к врачу в сочетании с высокой стоимостью ЗПТ ведут к позднему ее началу, что ухудшает прогноз (Saab G. et al., 2008). При выявлении прогрессирования ХБП до 3-4 стадии и снижения СКФ ниже 60-45 мл/мин необходимо постоянное наблюдение врача-нефролога и контроль клинико-лабораторных параметров больного (Daugirdas J.T. et al., 2015).

В идеальном виде комплексную подготовку пациента и его родственников следует начинать заранее по мере прогрессирования ХБП и возрастания потребности в ЗПТ. Такая подготовка включает в себя объяснение принципов ЗПТ, выбор способа ЗПТ, психологическую подготовку. Данный подход предусматривает

раннее формирование доступа для проведения процедуры диализа – установку перитонеального катетера для проведения перитонеального диализа (ПД) или формирование сосудистого доступа для проведения ГД.

Существует несколько подходов к ведению больных с терминальной стадией ХБП: ГД (домашний или в центре диализа), ПД, превентивная трансплантация. Превентивная трансплантация является лучшим вариантом с точки зрения выживаемости пациента и конечных затрат на лечение, но сложна тем, что необходимо заранее (еще на этапе ХБП 4-5 стадии и до начала лечения диализом) найти подходящий трупный орган, либо выполнить родственную трансплантацию. Постоянный амбулаторный перитонеальный диализ (ПАПД) имеет преимущества с точки зрения свободы перемещения пациента, более высокого качества жизни, простоты проведения процедуры, при начале ЗПТ с ПД лучше сохраняется остаточная функция почек. Однако такое лечение требует наличия у пациента достаточного объема диализного раствора, а кроме того, в процессе его проведения отсутствует постоянный надзор со стороны медицинского персонала (Крылова М.И. и др., 2010; Gokal R. et al., 2002).

Как правило, ЗПТ методом ГД выполняется в специализированных центрах диализа с минимальной программой продолжительностью по 4 часа 3 раза в неделю. Существует вариант проведения домашнего ГД, при котором есть возможность увеличить частоту процедур до 6-7 в неделю, что позволяет проводить диализ с меньшей скоростью УФ и улучшить его переносимость, минимизируя риск осложнений. Увеличение продолжительности процедур позволяет лучше «убирать» средние и крупные молекулы, как, например, фосфаты или бета-2-микроглобулин. Это в конечном итоге благоприятно сказывается на выживаемости и качестве жизни больных (Горелова Е.А. и др., 2017).

Существуют исследования, доказывающие, что даже сохранение диализного времени 12 часов в неделю с проведением ежедневных процедур позволяет добиться лучших результатов в достижении нормальных цифр АД, целевого уровня альбумина и удовлетворительного уровня гемоглобина (Пушкина А.В. и др., 2018; Glenn M. et al., 2010).

На сегодняшний день самым распространённым методом проведения ЗПТ является ГД. Его основными преимуществами является полноценный контроль состояния пациента в диализные дни. При лечении ГД важнейшим аспектом является оценка дозы диализа или ее адекватность. Таким образом, общая эффективность лечения обеспечивается адекватностью каждой процедуры диализа. Необходимо дальнейшее изучение возможностей оптимизации программы ГД, ее адекватности, детальное определения эффективности дозы ГД, а также борьба с распространенными осложнениями.

### **1.2.2 Адекватность диализа при лечении хронической болезни почек**

Концепция адекватности диализа подразумевает удаление уремических токсинов, лишней жидкости и поддержание удовлетворительного нутриционного статуса пациента (Федоров Д.В. и др., 2015; Glorieux G. et al., 2015).

Следует помнить, что даже современный диализ при должном объеме терапии не в состоянии обеспечить на 100% функцию здоровых почек, тем не менее возможно заменить базовый ряд функций почек.

Достижение адекватного ГД у ряда пациентов позволяет достигнуть целевых цифр уровня гемоглобина без применения препаратов эритропоэтина (ЭПО), либо с использованием минимальных дозировок, что позволяет снизить риски тромбоза артерио-венозной фистулы и гипертензии (Шутов Е.В. и др., 2014; Кутырина И.М. и др., 2015).

На достижение этих целей влияют многие факторы, включая белково-энергетическую недостаточность, комплаентность пациента, биосовместимость диализной мембраны, соблюдение водного баланса и величину УФ.

Целью современного диализа является реабилитация пациента и обеспечение должного качества жизни путем ликвидации основных симптомов болезни. Именно эти задачи напрямую решаются в зависимости от заданных параметров лечения, которые можно отслеживать и корректировать.

### 1.2.3 Способ расчета диализной дозы по уровню снижения мочевины (URR)

В соответствии с рекомендациями DOQI, «персонал диализного отделения должен постоянно измерять и наблюдать за обеспеченной дозой гемодиализа». Из этого следует, что ключевым критерием адекватности диализа является обеспеченная доза диализа. Существуют различные методы оценки дозы диализа.

Метод оценки адекватности диализа с помощью URR (URR, Urea Reduction Ratio, уровень снижения мочевины) получил распространение как метод измерения количества диализа, который коррелирует с результатом для пациента (Owen F.W. et al., 1993). Метод получил распространение благодаря своей простоте, так как позволяет получить данные о дозе диализа с помощью рутинного анализа крови на содержание мочевины. По современным представлениям, при достижении  $URR > 65\%$  доза диализа может считаться адекватной. Расчет производится в соответствии с формулой  $URR = 100 \times (1 - Ur_2 / Ur_1)$ , где  $Ur_1$  – концентрация мочевины до диализа,  $Ur_2$  – концентрация мочевины после диализа. Метод расчета дозы диализа путем вычисления доли снижения мочевины является наиболее простым для оценки адекватности диализа (Земченков А.Ю. и др. 2001).

Установлено, что показатель URR важен и в качестве предиктора летального исхода у диализных больных (Held P.J. et al., 1996). Тем не менее данный показатель обладает рядом недостатков, достаточно принципиальных с точки зрения использования URR как меры адекватности диализа. Наиболее критичным является то, что URR не учитывает влияние УФ на обеспеченную дозу диализа. Это объясняется тем, что переход мочевины путем конвекции из крови пациента в диализирующий раствор с помощью УФ не вызывает снижения концентрации мочевины в крови. При этом происходит общее снижение количества мочевины в крови. Из этого следует, что при равной назначенной дозе URR реально обеспеченная доза может быть разной у двух пациентов с различными уровнями УФ. При уменьшении массы тела вследствие УФ на диализе на 2% снижение URR с 70% до 65% соответствует снижению  $KT/V$  с 1,32 до 1,15 (Земченков А.Ю., 2001). Также URR не учитывает остаточной функции почек. Опираясь на эти данные, можно сделать вывод: несмотря на то, что показатель URR имеет ряд достоинств,

он не может использоваться в качестве единственного показателя оценки дозы обеспеченного диализа у каждого конкретного диализного пациента.

#### **1.2.4 Способ расчета диализной дозы с использованием индекса $KT/V$**

Индекс  $KT/V$  является показателем фракционного клиренса мочевины (Gotch F.A., 2001). За время применения данного диализного индекса накоплен огромный статистический материал по его использованию. После анализа больших массивов данных был сделан вывод о прямой связи величины индекса  $KT/V$  с результатами и выживаемостью пациентов (Held P.J. et al., 1996; Gotch F.A. et al., 1997; Eknoyan G. et al., 2002; Lockridge R. et al., 2012; Sun Y. et al., 2018).

Индекс представляет собой безразмерную величину, в которой произведение клиренса диализатора по мочеvine  $K$  (мл/мин) и продолжительности диализа  $T$  (мин) соотносятся с объемом распределения мочевины  $V$  (мл) в организме у конкретного пациента. Индекс  $KT/V$  иллюстрирует отношение количества жидкости, очищенное от вещества за определенный промежуток времени, к общему объему распределения данного вещества (в случае мочевины – общая свободная вода тела). На сегодняшний день это основной метод оценки эффективности диализа. Его преимуществом как метода оценки дозы диализа является то, что индекс  $KT/V$  напрямую связан с УФ и отражает как перенос малых молекул, так и назначенную дозу диализа. На практике крайне трудно определить точный клиренс диализатора при заданной скорости диализирующего потока и крови у конкретного больного. При этом нельзя забывать об изменяющемся клиренсе на протяжении всей процедуры. Также за сеанс диализа по разным причинам может меняться скорость УФ, возможны остановки насоса крови на какой-либо промежуток времени. Время диализа при эффективном кровотоке нередко меньше назначенного. В связи с УФ изменяется объем циркулирующей крови и общий объем распределения мочевины. Следовательно, индекс  $KT/V$  удобен для определения назначенной диализной дозы, но может значительно варьировать по сравнению с обеспеченной дозой терапии. В соответствии с современными рекомендациями, минимальный уровень  $eKT/V$  за одну процедуру должен соответствовать 1,2;  $KT/V$

должен соответствовать 1,4 (Строков А.Г. и др., 2016). Снижение дозы гемодиализа приводит к ухудшению результатов лечения, повышению заболеваемости, частоты госпитализаций и смертности (Li Z. et al., 2000; Saran R. et al., 2004).

Параметрами, определяющими индекс  $KT/V$ , являются следующие. Величина  $K$  – клиренс диализатора по мочеvine, определяемая количественно в мл/мин. При прохождении крови через диализатор кровь контактирует с диализирующим раствором через полупроницаемую мембрану. Диализирующий раствор представляет собой смесь натрия, кальция, калия, бикарбоната, магния, хлоридов, глюкозы. Кровь пациента насыщена продуктами обмена. Таким образом, при контакте двух жидкостей через полупроницаемую мембрану диализатора происходит переход азотистых шлаков из крови в диализирующий раствор по градиенту концентрации. Когда установится равновесие между жидкостями, обмен прекратится при условии, что диализирующий раствор и кровь находятся в статическом контакте друг с другом и не движутся. При этом будет продолжаться как прямой, так и обратный транспорт растворенных веществ, но скорость этих процессов будет находиться в равновесии. Во время проведения сеанса ГД кровь пациента и диализирующий раствор постоянно передвигаются в противотоке, что создает условия для поддержания градиента концентрации, обеспечивая максимальный переход веществ из крови пациента в диализирующий раствор. При очищении кровь на выходе из диализатора имеет низкую концентрацию мочевины по сравнению с кровью на входе.

На процесс очищения воздействуют различные факторы. К примеру, при низкой скорости потока крови удаляется меньше мочевины. В связи с этим для лучшей характеристики клиренса диализатора пользуются произведением доли (%) снижения растворенных веществ в крови и скорости потока крови. Получается гипотетический объем крови, который проходит через диализатор каждую минуту.

Огромным преимуществом применения концепции клиренса мочевины является тот факт, что нет зависимости от концентрации мочевины в исходной крови. Кроме скорости потока крови следует учитывать, что теоретически кровь рас-



сматривается как простая жидкость. В действительности, это не так. При скорости потока крови 200 мл/мин скорость потока жидкой ее части составит 140 мл/мин, а эритроцитов – 60 мл/мин (при гематокрите 30%). Все измерения содержания мочевины (как на входе, так и на выходе из диализатора) касаются ее уровня в плазме крови. Мочевина является мелкой молекулой, что позволяет ей легко диффундировать между плазмой и эритроцитами. При расчете клиренса по мочеvine для воды крови учитывается тот факт, что вода составляет около 93% жидкой части крови и 72% – эритроцита. Исходя из того, что мочевина частично присутствует в безводной части эритроцита, ее содержание в крови приравнивается к уровню 80%. Если скорость потока крови будет составлять 200 мл/мин и гематокрит 30%, то эффективный поток для мочевины воды крови составит 178 мл/мин. Такой пересчет имеет значение при использовании клиренса диализатора для расчета общего количества мочевины, которая была удалена за процедуру. Без учета этих особенностей объем удаленной мочевины выше примерно на 10%. При увеличении уровня гематокрита до 40% не выявлено значимого снижения клиренса жидкой части крови. Увеличение гематокрита оказывает значимое влияние на клиренс креатинина и фосфатов. Клиренс по этим веществам снижается. Креатинин и фосфаты хуже удаляются из эритроцитов, чем из плазмы крови. При увеличении уровня гематокрита до 40%, клиренс креатинина и фосфатов снижается на 8% и 13% соответственно. Это связано с худшим переходом этих веществ через мембрану эритроцита, и, следовательно, худшим транспортом из эритроцита, чем из плазмы крови (Lim V.S. et al., 1993).

Основными факторами, которые оказывают воздействие на клиренс мочевины для воды крови во время диализа, являются: скорость потока крови, скорость потока диализата, эффективность диализатора (Gotch F.A., 2008). Можно высказать предположение, что чем больше скорость потока крови, тем выше клиренс. Это допущение не является истиной. При постепенном увеличении скорости потока крови скорость удаления мочевины не увеличивается в той же степени. При увеличении скорости потока крови с 200 до 400 мл/мин клиренс возрастет с 150 до 200 мл/мин.

Эффективность диализатора подразумевает его площадь (чем она больше, тем больше растворенных веществ будет удалено за процедуру), величину пор мембраны, тип мембраны, ее проницаемость. Проницаемость мембраны можно описать коэффициентом массопереноса (KoA), который является постоянной характеристикой диализатора и описывает отношение между потоками крови, диализирующим раствором и клиренсом. Данная величина определяется в лабораторных условиях, и данный коэффициент можно описать как максимально возможный клиренс диализатора при бесконечно высоких скоростях потока крови и диализирующего раствора. Такая характеристика является теоретической и не может быть достигнута на практике из-за ограничений в скоростях потока крови и диализирующего раствора (Leypoldt J.K. et al., 1997).

Реальный клиренс можно рассчитать, используя специальные номограммы. Величина KoA – это произведение константы проницаемости мембраны (Ko) и площади эффективной поверхности мембраны (A). Из этого можно предположить, что KoA должен быть неизменным при любых скоростях потока крови и диализата. На практике коэффициент массопереноса возрастает вместе со скоростью потока диализирующего раствора (Даугирдас Д.Т. и др., 2003). Объем распределения мочевины (V) эквивалентен общему объему свободной воды тела, тесно коррелирует с безжировой массой тела. В среднем это значение составляет 0,6 мл на 1 грамм массы человека (55% от массы тела у мужчин и 50% от массы тела у женщин). Точный расчет объема распределения мочевины возможен с помощью формулы Watson:  $V$  (л) =  $2,447 + 0,3362 \times \text{вес (кг)} + 0,1074 \times \text{рост (см)} - 0,09516 \times \text{возраст (годы)}$  у мужчин;  $V$  (л) =  $-2,097 + 0,2466 \times \text{вес (кг)} + 0,1069 \times \text{рост (см)}$  у женщин. По пробам крови вычисляется значение однопулового KT/V (single pool KT/V, spKT/V) через URR с поправкой на УФ по сводной таблице. Величина V рассчитывается по формуле, исходя из данных K и T.

При значительных изменениях V от процедуры к процедуре можно предположить ошибки при заборе крови, что влияет на точность определения дозы диализа. Например, при значительном снижении V значения URR и spKT/V возрастают.

### 1.2.5 Методы определения индекса КТ/V

Значения КТ/V и URR связаны между собой. В большинстве опубликованных работ, в которых идет речь об адекватности дозы диализа, используется однопуловая модель  $spKT/V$  (Gotch F.A., 2000; Leclerc M. et al., 2018; Sridharan S. et al., 2018). При этом индекс  $spKT/V$  иллюстрирует расчет клиренса мочевины только из кровеносного русла без учета других пространств. Поэтому сделано допущение, что при проведении процедуры ГД при полном прохождении всего объема через диализатор весь объем будет очищен, так как вся очищенная жидкость будет собираться в другой «емкости вне организма».  $K \times T = V$ , следовательно,  $spKT/V = 1$ . При этом URR будет постоянной величиной. В этом случае доля удаления шлаков составит 100%. Это идеальная модель, которую невозможно реализовать на практике.

В реальности очищенная жидкость, выходящая из диализатора, не собирается в какой-либо иной емкости, а возвращается обратно в кровяное русло пациента. В результате жидкость на входе в диализатор не остается постоянной по составу, как в прошлой модели. Такая модель гораздо менее эффективна, ведь даже при прохождении всего объема крови и достижении  $spKT/V = 1$ , величина URR уже не достигнет 100%. При достижении  $spKT/V = 1$  величина URR = 63%. При достижении  $spKT/V$ , равной 2 или 3, величина URR будет выше, но 100% очистки крови не достигнет. Таким образом, величины URR и КТ/V связаны. Соотношение URR и КТ/V описывается уравнением:

$$\frac{spKT}{V} = -\ln(1 - URR) \quad (1)$$

В 1995 году J.T. Daugirdas предложил уточненное уравнение с поправкой на генерацию мочевины, так как во время процедуры ГД не прекращается процесс накопления азотистых шлаков. Также в этом уравнении была сделана поправка на УФ. При УФ увеличивается объем удаляемой мочевины путем конвекции:

$$\frac{spKT}{V} = -\ln(R - 0,08 \times t) + (4 - 3,5 \times R) \times \frac{0,55UF}{W} \quad (2)$$

$spKT/V$  и URR математически взаимосвязаны и определяются преддиализным и постдиализным уровнем мочевины (Daugirdas J.T., 1993).

### 1.2.6 Рикошет мочевины

Существуют данные, что повышенная перфузия тканей во время диализа (калий выше 2,0 ммоль/л в диализате, физическая нагрузка во время процедуры ГД) приводит к завышению расчетного значения  $spKT/V$  для однопуловой модели (Dolson G.M., 1998). Назначенный и ожидаемый  $KT/V$  не соответствуют истинному, так как зачастую рассчитываются, исходя из однопуловой модели (Шило В.Ю. и др., 2001). Можно рассчитать достоверный уровень  $KT/V$  путем взятия крови на анализ уже после того, как произойдет выравнивание уровня мочевины. Такой способ невозможен для применения в рутинной клинической практике (Pedrini L.A., 1988).

Были разработаны методы расчета эквивилиброванного  $KT/V$  ( $eKT/V$ ) путем забора крови за 30-45-60 минут до окончания процедуры, т.к. в это время уровень мочевины соответствует  $eKT/V$  (Bhaskaran S. et al., 1997; Jean G. et al., 1999). Предложен способ расчета  $eKT/V$  на основе  $spKT/V$  по данным забора крови в середине процедуры либо путем только математического расчета (Kooman J. et al., 2002). На сегодняшний день концепция эквивилиброванного  $eKT/V$  является общепринятой. Индекс  $eKT/V$  учитывает все поправки, его значение, как правило, ниже  $spKT/V$  на 0,2 единицы.

Вне зависимости от способа расчета диализной дозы по изменениям уровней мочевины в крови и ее перераспределению подразумевается, что мочевина равномерно распределена по всем пространствам организма: внутриклеточным, межклеточным и внутрисосудистым. Данная ситуация имеет место лишь отчасти при постоянном клиренсе мочевины, и может возникать только при нормально работающих почках или при применении в качестве лечения перитонеального диализа, а также продленных методик экстракорпорального очищения крови. На практике требуется делать поправку на то, что необходимо время для перехода растворенных веществ из кровяного (доступного) объема распределения мочевины в секвестрированное пространство (ткани, мышцы). При этом однопуловая модель кинетики мочевины не учитывает скорость ее транспорта между пространствами организма. Замедленный выход мочевины из клеток и тканей по

сравнению с кровью создает разницу концентраций по мочевины и другим растворенным веществам между пространствами организма. Такая ситуация приводит к тому, что, когда диализ подходит к завершению, образуется значительный градиент концентрации мочевины между доступным и секвестрированным пространством. Как следствие, после окончания процедуры очищенная кровь омывает ткани и мышцы с высоким содержанием мочевины по сравнению с концентрацией мочевины в крови (Haraldsson B., 1995). За счет градиента концентрации происходит перераспределение мочевины в кровяном русле, вызывая эффект рикошета (Pedrini L.A. et al., 1988). Следовательно, настоящая доза диализа будет завышена, если не делать поправку на секвестрированный пул мочевины, так называемая «кинетическая недооценка истинного объема распределения V» (Tattersall J., 1996). Как правило, переход мочевины завершается в течение 30-60 минут после диализа. При этом отмечено, что клиренс мочевины по диализатору вычисляется точно по концентрации мочевины до и после процедуры, но в действительности доставка мочевины к диализатору снижена в связи с замедленным прохождением ее между пространствами организма (Андрианова М.Ю. и др., 2005). Клиренс диализатора остается без изменений, но данная ситуация приводит к снижению содержанию мочевины у диализной мембраны и, как следствие, меньшему снижению мочевины относительно ее общего содержания в организме. В результате снижается градиент концентрации мочевины между мембранами и скорость диффузии, а количество мочевины, удаленное из организма больного, в итоге меньше. Однопуловая модель кинетики мочевины не учитывает данный факт, что приводит к ложно завышенным показателям эффективности диализа, при этом реальные показатели эффективности диализа ниже.

Еще один существенный момент, влияющий на показатели эффективности диализа – это неравномерное распределение сердечного выброса между кровотоком в разных сосудистых бассейнах (Schneditz D. et al., 1993). Различные сосудистые бассейны образуют депо жидкости, которое содержит 70% всей воды организма. При этом лишь 20% от общего сердечного выброса их достигает. Если исключить затруднения перехода мочевины из внутриклеточного пространства во

внеклеточное, то органы и ткани с низким кровотоком (кожа, кости, мышцы) дольше других удерживали бы мочевины и другие растворенные вещества. Эти органы и ткани кровоснабжаются хуже, и, как следствие, мочевины медленнее диффундирует в кровоток по сравнению с органами и тканями, обладающими хорошим кровоснабжением и более высоким доступом к сердечному выбросу. Такая ситуация приводит к усиленному нарушению распределения мочевины по секторам тела. Феномен «рикошета мочевины» (urea rebound) по своей выраженности варьирует у разных больных, и невозможно точно спрогнозировать тяжесть данного явления. Рикошет уровня мочевины за первые полчаса после диализа составляет около 17% (Leblanc M., 1996). У большинства больных уровень мочевины выравнивается, и эффект феномена рикошета заканчивается через 30-60 минут.

Двухпуловая модель с поправкой на изменяющийся объем жидкости точнее отражает уменьшение уровня мочевины в крови (Smye S.W., 1994). При этом такой метод не может применяться на практике, так как требуется забор анализов крови через 30-60 минут после процедуры гемодиализа. Была разработана формула Smye, определяющая дозу гемодиализа по концентрации мочевины до диализа ( $C_0$ ) и уравновешенной концентрации после гемодиализа ( $C_{eq}$ ):

$$C_{eq} = C_0 \times \text{Exp}\left(-\left[\frac{T}{T-TS}\right] \times \text{Ln}\left[\frac{CS}{Ct}\right]\right) \quad (3)$$

где  $C_{eq}$  – уравновешенная концентрация мочевины после процедуры гемодиализа;  $C_0$  – концентрация мочевины до диализа;  $CS$  – концентрация мочевины в середине диализа;  $Ct$  – концентрация мочевины в конце диализа;  $T$  – длительность процедуры диализа;  $TS$  – время, когда взята  $CS$ ;  $\text{Exp}$  и  $\text{Ln}$  – соответственно экспонента и натуральный логарифм взятых в скобки выражений.

Еще один способ определения  $eKT/V$  в двухпуловой модели был разработан J.T. Daugirdas. Также на основании данных о том, что перемещение мочевины между пространствами тела заканчивается через 30-60 минут после диализа, производился забор трех проб крови для определения уровня мочевины (до диализа, после диализа и через 60 минут после процедуры). При этом использовалась формула:

$$\frac{eKT}{V} : -\ln(Req - 0,08 \times t) + (4 - 3,5 \times Req)0,55 \times \frac{UF}{V} \quad (4)$$

где Req – это эквилибрированный уровень мочевины через 60 минут после диализа; UF – объем УФ; V – объем распределения мочевины.

При расчете eKT/V с использованием эквилибрированного азота мочевины и расчете spKT/V с использованием уровня мочевины сразу после процедуры диализа разница между показателями составляла примерно 0,2 единицы, что характеризует погрешность, которая возникает при заборе анализов сразу после процедуры ГД. Рикошет мочевины может варьировать в зависимости от скорости и интенсивности проведенного диализа. Для количественного определения рикошета была предложена формула, в которой не было необходимости учитывать данные об уровне мочевины крови через 30-60 минут после диализа. Уравнение Daugirdas и Schneditz выглядит следующим образом:

Рикошет =  $0,6 \times$  скорость диализа – 0,03 (для артериального доступа)

Рикошет =  $0,47 \times$  скорость диализа – 0,02 (для венозного доступа)

Скорость диализа при этом описывается как количество единиц KT/V в час.

Таким образом, заменяя в уравнении скорость диализа на (spKT/V)/t, можно вывести уравнения:

$$\frac{eKT}{V} = \frac{spKT}{V} - 0,6 \times \left(\frac{spKT}{V}\right)/t - 0,03 \text{ (для артериального доступа)} \quad (5)$$

$$\frac{eKT}{V} = \frac{spKT}{V} - 0,47 \times \left(\frac{spKT}{V}\right)/t - 0,02 \text{ (для венозного доступа)} \quad (6)$$

Эти формулы намного проще для применения на практике, чем формула Strue, так как здесь не требуется промежуточный забор крови. Использование двух разных формул для артериального и венозного доступа необходимо в связи с тем, что развивается артерио-венозный градиент мочевины. В начале диализа очищенная кровь движется к сердцу, где она смешивается с кровью, вернувшейся из тканей, что приводит к их перемешиванию и выравниванию уровня мочевины. В артериальной крови уровень мочевины снижается. После прохождения артериальной крови через ткани тела концентрация мочевины снова повышается, что создает артерио-венозный градиент, который, как правило, не превышает 5-10%. После диализа артерио-венозный градиент исчезает. Расчет рикошета мочевины

после диализа с помощью уравнения  $0,6 \times \frac{sp_{KT/V}}{t} - 0,03$  базируется на общем рикошете мочевины, который определяется в пробе артериальной крови после диализа. Из-за исчезновения градиента теряется примерно 30% от рикошета мочевины, что необходимо учитывать. В том случае, если производится забор крови из вены, эти 30% вычитают, из-за чего используются разные формулы для расчетов.

По данным NEMO Study, в котором сравнивали эффект диализной дозы и высоко- и низкопоточных мембран на результаты диализа, данные формулы нашли подтверждение (Depner T.A. et al., 1999).

### 1.3 Аппаратные методы определения индекса КТ/V

Попытки разработать устройства, оценивающие КТ/V, начались еще в 80-х годах прошлого века, в клинической практике они впервые начали применяться в 90-е годы. Изначально механизм определения КТ/V строился на распаде мочевины и измерении проводимости, которая в связи с этими процессами подвергалась изменениям. По интенсивности изменений проводимости диализата можно было сделать вывод о количестве мочевины и эффективности диализа. В 1993 году Н. Steil et al. предложили метод ионного диализанса (Н. Steil et al., 1993). По результатам исследований был сделан вывод о том, что ионный диализанс, вызываемый ионами натрия, должен соотноситься с клиренсом мочевины, так как молекулы натрия и мочевины сопоставимы по размерам и физическим характеристикам.

Методика ионного диализанса основана на многократном изменении концентрации натрия в диализате для создания концентрационного градиента в крови пациента. В соответствии с этой методикой производится расчет ионного диализанса на входе и выходе из диализатора. Если оценивать количество ионного диализанса так же, как количественное значение мочевины, и отслеживать этот параметр на протяжении всей процедуры, можно определить показатель КТ/V. Исследования И.В. Басиладзе и др. (2003), D.L. Vecchio et al. (1998), L. Mercadal et al. (1998), С.W. McIntyre et al. (2003) подтвердили точность данного метода.



Другой методикой определения индекса КТ/V-онлайн является метод ультрафиолетовой спектрофотометрии. Метод основан на явлении отражения и поглощения спектра света ультрафиолетового диапазона. Он получил название «Adimea» и применяется в диализных аппаратах немецкой фирмы В. Braun. Блок Adimea измеряет дозу диализа с помощью определения снижения концентрации мочевины в отработанном диализате. Источник света в блоке Adimea пропускает ультрафиолетовый луч света через отработанный диализат, а частицы мочевины, которые были удалены из плазмы во время процедуры диализа, поглощают этот свет. Разницу в поглощении света измеряет датчик.

Этот способ измерения КТ/V имеет ряд принципиальных отличий от вышеописанных методов. Одной из важнейших черт метода является то, что, в отличие от метода ионного диализанса, процесс расчета индекса происходит непрерывно на протяжении всей процедуры.

При этом методе блок Adimea имеет прямой контакт с пациентом, измеряя концентрацию мочевины в диализате, что делает его результаты наиболее достоверными при онлайн-мониторировании дозы диализа. Также преимуществом метода является возможность точно отвечать на изменения в программе непосредственно во время процедуры ГД.

Было доказано, что измерения, основанные на поглощении ультрафиолетового излучения, могут использоваться для определения дозы диализа, так как существует достоверная линейная корреляция между величиной поглощенного света и концентрацией уровня мочевины крови (Uhlir F. et al., 2006). Достоинством системы также являются простота и дешевизна ее применения: для измерения КТ/V во время диализа не нужны какие-либо расходные материалы и дополнительные анализы. Нет необходимости вручную определять объем распределения мочевины (расчет происходит автоматически с помощью интегрированного программного обеспечения). Все, что требуется – это ввод параметра массы тела пациента перед процедурой ГД.

Клинические исследования показали высокую степень корреляции между КТ/V, рассчитанным при помощи лабораторных тестов, и блока УФ спектрофо-

тометрии. В ходе одного из исследований кровь периодически забиралась для определения содержания мочевины и расчета  $spKt/V$  в течение 64 процедур ГД, одновременно системой Adimea определялся и регистрировался  $spKt/V$ . Анализ полученных данных подтвердил существование тесной корреляции ( $r = 0,93$ ) между результатами, полученными двумя методами. Тем самым подтверждена высокая степень точности данного метода (Castellarnau A., 2010).

## **1.4 Интрадиализная гипотензия у больных ХБП**

### **1.4.1 Эпидемиологические характеристики, причинные и прогностические факторы интрадиализной гипотензии**

Негативное влияние гипотензии на клинические исходы кажется очевидным. Хотя имеющиеся данные литературы противоречивы, что делает вопрос дискуссионным (Суворов А.В. и др., 2010; Agarwal R., 2010; Park J. et al., 2013; Bradshaw W., 2014; Dana C.M. et al., 2017). Это можно объяснить недостаточной изученностью проблемы (Flythe J.E., 2015). В отсутствие полноценных рандомизированных контролируемых исследований имеющиеся результаты основаны преимущественно на обсервационных исследованиях, где отмечено заметное повышение риска смерти в группах с высоким ( $>180$  мм рт. ст.) и низким АД ( $<110$  мм рт. ст.).

Это дало основание P.G. Zager et al. (1998) выдвинуть гипотезу о том, что кривая зависимости влияния АД на выживаемость диализных пациентов имеет «U»-образный характер. Многие авторы отмечают, что САД  $\leq 140$  мм рт. ст. связано с более высоким риском кардиоваскулярной смерти, хотя и уменьшает выраженность гипертрофии миокарда левого желудочка, в то время как САД свыше 140 мм рт. ст. снижает риск смерти (Foley R.N. et al., 1996). Согласно рекомендациям A.V. Chobanian et al. (2003), целевые значения АД у диализных пациентов отличаются от рекомендаций для общей популяции.

К примеру, величина преддиализного АД (140/90 мм рт. ст.) установлена выше постдиализного уровня (130/80 мм рт. ст.), что обусловлено накоплением жидкости в междиализный период (Beddhu S., et al., 2005).

Интрадиализная гипотензия (ИДГ) является самым частым осложнением процедуры ГД у пациентов с хронической болезнью почек 5 стадии (диализной) ХБП 5Д, получающих лечение программным гемодиализом. Данный вид гипотензии считается распространенной проблемой не только потому, что сопровождается до 20-30% всех процедур ГД (Даугирдас Д.Т. и др., 2003), но и в связи с тем, что в 17,8% случаев симптоматические ИДГ требовали медицинского вмешательства (Chang T.I., 2011). Еще большую актуальность проблеме придает тот факт, что ИДГ, возникающая во время процедуры ГД, приводит к ишемии жизненно важных органов, включая сердце и головной мозг. Тяжелая ИДГ вызывает нарушение локальной сократимости миокарда и его «оглушение», что при частом повторении приводит к фиброзу, систолической дисфункции и повышению кардиоваскулярной смертности (Бородулина Е.О. и др., 2018; Шутов Е.В. и др., 2018; Burton J.O. et al., 2009; McIntyre C.W. et al., 2014). Не менее важным обстоятельством является повышение риска тромбоза и «потеря» сосудистого доступа при возникновении ИДГ (Chang T.I. et al., 2011).

Наиболее тяжело эпизоды ИДГ протекают у людей с исходно низким уровнем систолического АД и повышенной жесткостью сосудов, усугубляя ишемию внутренних органов. Симптомами ИДГ являются головокружение, тошнота, рвота, потливость. К наиболее опасным проявлениям относят стенокардию, аритмии, потерю сознания, судороги и остановку сердца.

Существуют различные критерии ИДГ, включая основывающиеся на эпизодах гипотензии с уровнем систолического АД (САД) до 90 мм рт. ст. и ниже, а также на снижении уровня интрадиализного САД на 20-30 мм рт. ст., что сопровождается клиническими симптомами (слабость, потливость, тошнота, рвота, мелькание «мушек» перед глазами, в тяжелых случаях – потеря сознания). Именно для подобных клинических проявлений выявлена наиболее сильная корреля-

ционная связь с увеличением смертности либо уменьшение среднего АД на 10 мм рт. ст. (Shoji T. et al., 2004; Chang T.I. et al., 2011).

Причины и факторы риска развития гипотензии во время процедуры ГД разнообразны и могут включать в себя низкий преддиализный уровень АД, «перегрев пациента» при неадекватной температуре диализирующего раствора, ацетатный диализ, неправильную оценку «сухого веса», обильный прием пищи во время диализной процедуры, прием антигипертензивных препаратов непосредственно перед процедурой, диастолическую дисфункцию миокарда, анемию тяжелой степени, возраст 65 лет и старше, сахарный диабет, белково-энергетическую недостаточность (БЭН), гипоальбуминемию.

Однако наиболее частой причиной ИДГ является высокая скорость УФ, которая возникает при слишком быстром удалении свободной жидкости из сосудистого русла, больших междиализных прибавках жидкости и коротком диализе. Согласно ряду исследований, существует связь между слишком быстрым удалением жидкости и ухудшением самочувствия пациента во время ГД, а также повышением смертности (Machek P. et al., 2010; Agar J.W., 2016). Интенсивная УФ приводит к гиповолемии, так как скорость УФ превышает скорость перехода жидкости из интерстициального пространства в сосудистое русло, вызывая эпизод ИДГ (Daugirdas J.T., 2001; Stegmayr B.G., 2003; Costanzo M.R., 2006; Kooman J. et al., 2007; Movilli E. et al., 2007; Flythe J.E. et al., 2011; Assimon M.M. et al., 2015). Данные A.W. Yu et al. (1997) свидетельствуют о том, что ИДГ в принципе не развивается без УФ.

Для поддержания целевых значений АД ультрафильтрация не должна превышать скорость перехода жидкости из интерстициального пространства в сосудистое русло. Эти процессы подчиняются законам Старлинга. Согласно ранее проведенным исследованиям, установлено, что скорость УФ не должна превышать 10 мл/кг/ч (Saran R. et al., 2006; Suhail A., 2009). Как показано E. Movilli et al. (2007), увеличение скорости УФ на 1 мл/кг/ч повышает смертность на 22%. При скорости УФ свыше 13 мл/кг/ч резко увеличивается риск летального исхода. Нередко гипотензия ведет к прерыванию процедуры и уменьшению диализного вре-

мени, что является причиной недостижения целевого  $eKT/V$ , недостаточной УФ, гипергидратации.

Все это способствует еще большим колебаниям АД с развитием преддиализной гипертензии и одной из причин ремоделирования сосудов, требующей назначения комбинированной антигипертензивной терапии, что повышало риск ИДГ и усугубления легочной гипертензии (Карпунин С.А. и др., 2016; Бородулина Е.О. и др., 2018; Cohen J.V. et al., 2016).

Тем не менее скорость УФ поддается количественной оценке и может быть скорректирована для каждого конкретного пациента для минимизации осложнений и улучшения переносимости процедур ГД (Parker T.F. et al., 2013).

#### **1.4.2 Методы профилактики и коррекции интрадиализной гипотензии**

Патогенез ИДГ многоплановый и включает несколько различных механизмов, сочетание и значимость которых индивидуальны для каждого пациента. По этой причине существующие методики измерения гематокрита или ОЦК в ходе процедуры диализа далеко не полностью отражают картину состояния пациента и во многих случаях не позволяют прогнозировать и предупреждать снижение АД.

Существует множество способов профилактики и коррекции ИДГ: бикарбонатный диализ, адекватный баланс натрия, адекватный диализ, контроль междиализной прибавки жидкости, ограничение потребления соли, назначение дополнительных процедур, увеличение диализного времени. Однако данные меры не всегда оказываются эффективными.

За последнее десятилетие были разработаны и интегрированы различные системы, которые позволяют влиять на ряд параметров процедуры ГД, непосредственно связанных с возникновением гипотензии.

Большинство из этих систем эксплуатируют идею предотвращения тяжелой гиповолемии и, оптимизируя скорость УФ, корректируют отрицательный эффект удаления жидкости. В некоторых аппаратах «искусственная почка» существует возможность коррекции концентрации натрия в диализате, что также может спо-

способствовать наполнению сосудов (Raja R.M. et al., 1994; Levin A. et al., 1996; Oliver M.J. et al., 2001; Straver B. et al., 2002).

В качестве принципа альтернативного подхода к профилактике ИДГ рассматривалось влияние температуры диализата на вазоконстрикцию (Rosales L.M. et al., 2000). Ряд клинических исследований продемонстрировал «работоспособность» этих методов в отношении профилактики и коррекции ИДГ, при том, что вопрос эффективности и индивидуального подхода к пациенту оставался открытым (Ronco C. et al., 2000; Basile C. et al., 2001; Santoro A. et al., 2002; Maggiore A. et al., 2002; McIntyre C.W. et al., 2003).

Одним из самых эффективных подходов к профилактике и коррекции ИДГ является снижение темпов удаления жидкости в ходе диализной процедуры либо темпов УФ. Такими методами являются компьютерные алгоритмы управления УФ, работающие по принципу биологической обратной связи и дающие возможность постоянно корректировать скорость УФ на основе измерений АД. Система предназначена для индивидуального профилирования УФ, что позволяет снизить риск возникновения гипотензии.

Было обнаружено, что этот метод снижает частоту гипотензивных эпизодов и обеспечивает большую стабильность АД как во время, так и после процедуры (Santoro A. et al., 2002). Согласно исследованиям R. Schmidt et al. (2001), C.F. Franssen (2005), B.F. Palmer et al. (2008), распространение ИДГ сокращалось при применении системы биологической обратной связи, в которой скорость УФ регулировалась в соответствии с изменениями АД при его измерении с интервалом в 5 мин во время процедуры диализа.

Этот метод использует систему «fuzzy logic» («нечеткой логики»), которая регулирует УФ в соответствии с мгновенными изменениями АД с учетом ранее накопленных данных (Hickstein H. et al., 2009).

Данный подход основан на мониторинге АД пациента и коррекции темпов УФ в реальном времени (рисунок 1.1).

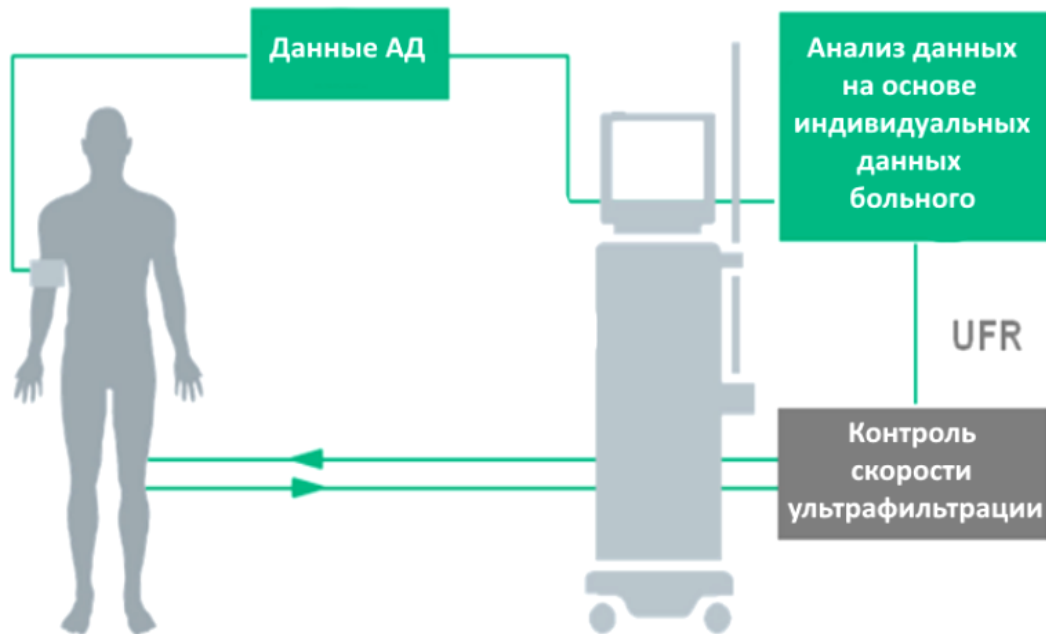


Рисунок 1.1 – Схема работы компьютерного алгоритма управления скоростью ультрафильтрации (АСКД) (на основе рабочей документации Б. Браун)

Специалисты немецкой компании Б. Браун разработали специальную систему для контроля скорости УФ и предотвращения развития синдиализной гипотензии: – опцию bioLogic RR Comfort, или автоматическую систему контроля давления (АСКД). Данная опция интегрируется в диализный аппарат и позволяет снизить частоту, выраженность и длительность эпизодов ИДГ. Во время процедуры ГД осуществляется постоянный мониторинг АД, выполняется анализ его динамики и установка соответствующей скорости УФ. При возникновении колебаний АД, выходящих за пределы целевых значений для конкретного больного, скорость УФ корректируется в большую или меньшую сторону. У каждого пациента возможно вручную определить нижний предел САД и максимальную скорость УФ до процедуры. Записи о динамике АД больного хранятся в личной карте пациента, что позволяет применять индивидуальный подход к каждому из них. Изначально блок АСКД анализирует динамику АД нескольких первых процедур, и в дальнейшем реагирует на их вариации, поддерживая АД на уровне целевых значений и управляя скоростью УФ. Если обнаруживается тенденция к возникновению ИДГ, алгоритм либо уменьшает скорость УФ, либо полностью останавливает ее на небольшой период времени, достаточный для восполнения внутрисосу-

дистого объема из интерстициального пространства и стабилизации АД. При достижении целевых значений АД скорость УФ восстанавливается автоматически, по возможности достигая целевой УФ. Преимуществом такого подхода является постоянный онлайн-мониторинг АД и немедленное реагирование уже на тенденцию к возникновению ИДГ, а не на состоявшийся факт гипотензии. Акцент делается на профилактику эпизодов симптоматической синдиализной гипотензии. При этом АСКД сохраняет заданную предельную скорость УФ, не допуская ее высоких темпов.

В исследовании, проведенном в 15 итальянских диализных центрах с участием 55 пациентов, где каждому пациенту было проведено 30 сеансов ГД с функцией АСКД и 30 сеансов без такого контроля, было отмечено снижение частоты эпизодов ИДГ на 39% и умеренной гипотензии на 12% ( $p = 0,01$ ). По мнению E.S. Mancini (2007): «Из-за сложной регуляции кровяного давления в динамических условиях диализа кровяное давление само по себе представляется наиболее последовательным входным параметром для устройства, направленного на предотвращение диализной гипотензии».

### **1.5 Концепция «сухого веса» у больных ХБП стадии 5 Д**

Понятие «сухой вес» имеет различные определения. «Сухой вес» – это вес тела с нормальным объемом внеклеточной жидкости. Это не только отсутствие отеков, но состояние, крайне близкое к гиповолемии, которое должно быть достигнуто в конце сеанса ГД без введения больного в гипотензию. Это вес тела после диализа, при котором была удалена вся или большая часть избыточной жидкости, а дальнейшее снижение веса чаще всего будет сопровождаться развитием симптомов гипотензии, или вес тела после диализа, при котором АД пациента остается в целевых значениях до следующего диализа, несмотря на накопление жидкости без применения гипотензивных препаратов. (Charra V. et al., 1996). При достижении «сухого веса» избыточной жидкости нет, что снижает нагрузку на сердце и нормализует уровень АД. Если допустить накопление «лишней» жидко-



сти, то это приведет к повышению АД, усиленной нагрузке на сердце и сосуды, отекам.

На практике о достижении «сухого веса» можно говорить, опираясь на ряд клинических симптомов. «Сухой вес» не является постоянной величиной организма – на него влияет характер питания, образ жизни, сопутствующие заболевания. При значительной перегрузке жидкостью невозможно одновременно достигнуть «сухого веса».

Существуют инструментальные методы определения «сухого веса». Расчет может производиться по диаметру нижней полой вены на основании данных УЗИ, с помощью биоимпеданса. Рекомендуется корректировать «сухой вес» из расчета 0,5-1 кг в течение недели. При этом междиализная прибавка веса должна быть в пределах 2-4% от массы тела. На практике нередко прибавки веса сильно превышают 5% от «сухого веса», в связи с чем скорость УФ превышает скорость перехода «гелеобразной» воды в сосудистое русло. При достижении состояния, когда сосудистом русло истощается, необходимо либо снизить скорость УФ, либо полностью ее остановить. Это приводит к судорогам, преимущественно в икроножных мышцах, ощущению дискомфорта в эпигастрии, снижению АД, сухости во рту и осиплости голоса (Lin J. et al., 2012).

С помощью блока АСКД возможно не только поддерживать АД в целевом диапазоне, но и достигать «сухого веса», не вызывая у пациентов симптомов непереносимости процедур ГД. Это связано с тем, что механизм работы биологической обратной связи при постоянном мониторинге АД позволяет мягко убирать избыточную жидкость, не провоцируя осложнений.

### **Заключение по главе 1**

Несмотря на широкое распространение и применение ГД, проблема осложнений, возникающих в ходе сеанса, и проблема обеспечения адекватной диализной программы в полной мере не решены. Одной из главных проблем остается и интрадиализная гипотензия, которая во многом определяет летальность и качество жизни больных, находящихся на программном ГД при прохождении проце-

дуры. Внедрение в медицину новых технологий дает возможность обеспечивать мониторинг параметров гомеостаза диализного больного и гибко менять характеристики лечения в соответствии с индивидуальными особенностями больного. Это направление только начало развиваться, но именно оно позволит оптимизировать и индивидуализировать программы гемодиализа, сводя к минимуму риск осложнений и приближаясь к принципам персонифицированного подхода к ведению конкретного пациента. Именно этот путь был избран при выборе темы диссертационного исследования, тем более что анализ отечественной и зарубежной литературы свидетельствует о наличии множества «белых пятен» как в вопросах теории заместительной почечной терапии, так и в отношении конкретных технологий, применяемых на практике.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Характеристика больных с хронической болезнью почек, включенных в исследование

Для решения поставленных задач проведено три исследования больных с ХБП 5 Д стадии (всего 3758 человек), находящихся на программном ГД (рисунок 2.1).

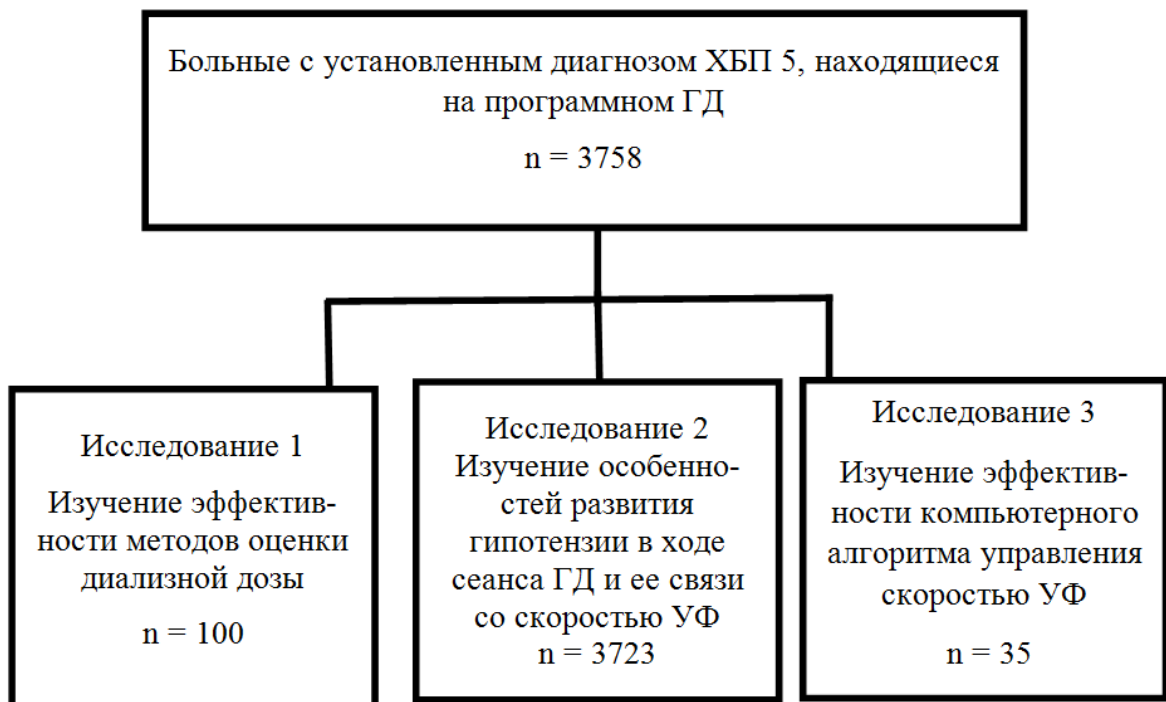


Рисунок 2.1 – Распределение больных по трем исследованиям

Во-первых, оно включало, сравнение эффективности двух методов оценки диализной дозы у 100 человек (выборка сформирована из когорты больных, использованной во втором исследовании); во-вторых, – особенности развития гипотензии в ходе сеанса ГД и ее связи со скоростью УФ (у 3723 человек); в-третьих, – оценку эффективности компьютерного алгоритма управления скоростью УФ (у 35 человек).

Обязательным условием включения всех пациентов в исследование было подписание ими одобренного Этическим комитетом ФГБОУ ВО Тверской госу-

дарственный медицинский университет Минздрава России информированного согласия на участие.

Развитие ХБП 5Д было обусловлено: хроническим гломерулонефритом у 31,4 % пациентов, хроническим пиелонефритом – у 22,9 %, поликистозом почек – у 14,3 %, диабетической нефропатией – у 8,6 %, гипертонической болезнью – у 8,6 %, другими заболеваниями (подагрической нефропатией, генерализованным атеросклерозом почечных артерий, хроническим тубулоинтерстициальным нефритом, фокально сегментарным гломерулосклерозом, интерстициальным нефритом) – у 14,3 %.

### **2.1.1 Характеристика больных с ХБП 5 Д, включенных в первое исследование**

В клинической когорте из 100 больных (51 женщина и 49 мужчин в возрасте  $57,8 \pm 14,8$  лет), находящихся на программном ГД в центре диализа Б. Браун (Москва) в течение 12 месяцев, изучена эффективность методов оценки диализной дозы. Критерии включения в исследование: установленный диагноз ХБП 5 Д, наличие функционирующего сосудистого доступа со скоростью потока крови не менее 250 мл/мин, срок пребывания на гемодиализе («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.

Все больные получали процедуры ГД на аппарате «искусственная почка» Б. Браун Диалог + Эволюшн со встроенной функцией Adimea, позволяющей интрадиализно измерять индекс  $eKT/V$  в онлайн-режиме. Использовались диализаторы: Elisio 17H, Elisio 19H, Elisio 21H, Elisio 25H, Xevonta Hi 20, Xevonta Hi 23.

Каждому пациенту проводилось по 3 сеанса ГД или ГДФ в неделю (всего 14187 процедур за период наблюдения). У 84 больных в качестве сосудистого доступа использовалась артериовенозная фистула (АВФ), у 13 больных использовался центральный венозный катетер (ЦВК), у 3 больных – сосудистый протез.

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. Также фиксировалось АД до и после процедур ГД и, как минимум, каждый час в ходе процедуры ГД. Анализировались показатели усредненного АД, скорости потока крови, вес после ГД. Уровень АД перед сеансом составлял САД  $144,1 \pm 18,4$  и ДАД  $85,2 \pm 12,8$  мм рт. ст. Эффективное время лечения составило  $254,2 \pm 19,6$  мин. Данные фиксировались за весь период наблюдения – на протяжении календарного года.

### **2.1.2 Характеристика больных ХБП 5 Д, включенных во второе исследование**

Клиническую когорту сформировали 3723 пациента, находящихся на программном ГД в 33 диализных центрах сети «Б. Браун Авитум Руссланд» в РФ в течение всего периода наблюдения с 2011 по 2016 год.

Критерии включения в исследование: установленный диагноз ХБП 5 Д, наличие функционирующего сосудистого доступа со скоростью потока крови не менее 250 мл/мин, срок пребывания на гемодиализе («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 этих пациентов также фиксировалось АД до и после процедур ГД и, как минимум, каждый час в ходе процедуры ГД. Пациентов, которые начинали лечение ГД непосредственно в указанной сети диализных центров, в обследованной когорте оказалось 52%, остальные начали процедуры диализа ранее 2011 года в других центрах. Средний возраст больных составил  $54,8 \pm 13,7$  лет, средний срок пребывания на диализе  $5,4 \pm 4,89$  лет. Доля женщин – 45%, мужчин – 55%.

Характеристика больных с учетом возраста и «стажа» ГД представлена в таблице 2.1.

Таблица 2.1 – Характеристика больных по возрасту и диализному «стажу»

«Стаж» гемодиализа	Возраст пациентов				Всего
	Моложе 30 лет	30-50 лет	50-70 лет	Старше 70 лет	
Менее 2 лет	70	161	564	140	935 (25,2%)
2-5 лет	74	360	684	168	1286 (34,5%)
5-10 лет	52	279	516	96	943 (25,3%)
Свыше 10 лет	31	191	312	25	559 (15,0%)
Итого	227 (6,1%)	991 (26,6%)	2076 (55,8%)	429 (11,5%)	3723 (100,0%)

Уровень АД перед сеансом ГД составлял САД  $140 \pm 15,8$  и ДАД  $84 \pm 9,8$  мм рт. ст., обеспеченная доза диализа (eKt/V) –  $1,8 \pm 0,23$ , средняя скорость УФ –  $7,6 \pm 2,9$  мл/кг/ч, содержание гемоглобина –  $105 \pm 12$  г/л, уровень альбумина сыворотки крови –  $38,3 \pm 8,7$  г/л. У больных, получающих лечение программным ГД, оценивалось влияние пред- и постдиализной гипертензии, нормотензии, гипотензии и интрадиализных вариаций АД на выживаемость пациентов. Выживаемость больных в зависимости от преддиализного и постдиализного САД и ДАД, а также влияние вариаций интрадиализного АД на выживаемость больных изучались в моделях Каплана-Мейра и регрессионной модели Кокса.

Для анализа связи вариаций интрадиализного АД со скоростью УФ 3723 больных клинической когорты были распределены на 5 групп в зависимости от тяжести вариации САД.

Первая группа (группа I) была сформирована из 729 пациентов, демонстрирующих легкую степень вариаций интрадиализного САД (снижение САД во время процедуры более чем на 10 мм рт. ст.). Вторая группа (группа II) была сформирована из 205 больных с умеренной степенью вариаций интрадиализного САД (снижение САД во время процедуры более чем на 20 мм рт. ст.). Третью группу (группа III) составили 60 пациентов, демонстрирующих тяжелую степень вариаций интрадиализного САД (снижение САД во время процедуры более чем на 30 мм рт. ст.). В четвертую (2563 человек) и пятую (167 человек) группы соответственно вошли пациенты с изменением уровня АД в пределах 10 мм рт. ст. (группа IV) либо с его увеличением более чем на 10 мм рт. ст. (группа V).

Клиническая характеристика групп пациентов представлена в таблице 2.2.

Таблица 2.2 – Показатели возраста, диализного «стажа», объема УФ, скорости УФ, spKT/V, уровней гемоглобина, альбумина, натрия в крови и диализном растворе в группах больных, составивших клиническую когорту

Показатели	Группы больных ХБП, составивших клиническую когорту								
	Группа I (n=729)	Группа II (n=205)	P <sub>1</sub>	Группа III (n=60)	P <sub>2</sub>	Группа IV (n=2563)	P <sub>3</sub>	Группа V (n=167)	P <sub>4</sub>
Возраст, лет	54,3±12,6	53,9±12,2	<b>0,003</b>	53,1±13,1	<b>0,007</b>	54,6±14,1	<b>0,000</b>	62,2±11,9	<b>0,000</b>
Диализный «стаж», лет	5,7±5,2	5,8±4,9	<b>0,000</b>	4,7±3,2	<b>0,000</b>	7,0±4,8	<b>0,000</b>	3,6±4,4	<b>0,009</b>
Объем УФ, мл	2551±774,8	2731,8±746,8	0,206	2937,3±911,4	0,250	2156,5±846,2	<b>0,027</b>	1651,6±770,1	0,927
Скорость УФ, мл/кг/ч	8,4±2,7	9,1±2,7	<b>0,002</b>	9,6±2,23	<b>0,024</b>	7,3±2,9	<b>0,021</b>	6,1±2,9	<b>0,021</b>
spKT/V	1,6±0,24	1,6±0,25	0,836	1,6±0,26	<b>0,000</b>	1,6±0,23	<b>0,000</b>	1,5±0,24	0,925
Гемоглобин (г/дл)	10,6±1,3	10,9±1,5	<b>0,005</b>	10,3±1,3	<b>0,000</b>	10,5±1,2	<b>0,003</b>	10,1±1,4	<b>0,008</b>
Альбумин, г/л	36,4±11,4	38,0±8,4	0,986	38,1±3,9	0,060	38,9±7,9	<b>0,000</b>	39,1±8,6	0,734
Na (кровь), ммоль/л	136,8±2,5	137,6±2,1	0,053	136,9±2,3	<b>0,000</b>	136,6±2,6	0,213	135,8±2,9	<b>0,000</b>
Na (диализный раствор), ммоль/л	140,8±0,7	142,9±0,16	<b>0,000</b>	144,2±0,9	<b>0,000</b>	138,0±1,3	<b>0,000</b>	134,1±1,1	<b>0,000</b>
Примечание: P <sub>1</sub> – статистическая значимость различий между группами I и II; P <sub>2</sub> – между группами II и III; P <sub>3</sub> – статистическая значимость различий между группами III и IV; P <sub>4</sub> – между группами IV и V, жирным шрифтом выделены статистически значимые (P<0,05) межгрупповые различия по t-критерию Стьюдента; n – численность групп.									

Для анализа выживаемости больных в зависимости от скорости УФ мы разделили их по темпам УФ. Наиболее часто встречались пациенты со скоростью УФ менее 7 мл/кг/ч (50%). На втором месте по частоте были пациенты с темпами УФ 7-10 мл/кг/ч. Самая большая скорость УФ была у 14% пациентов (10-13 мл/кг/ч) и у 6% (более 13 мл/кг/ч), диаграмма распределения представлена на рисунке 2.2.

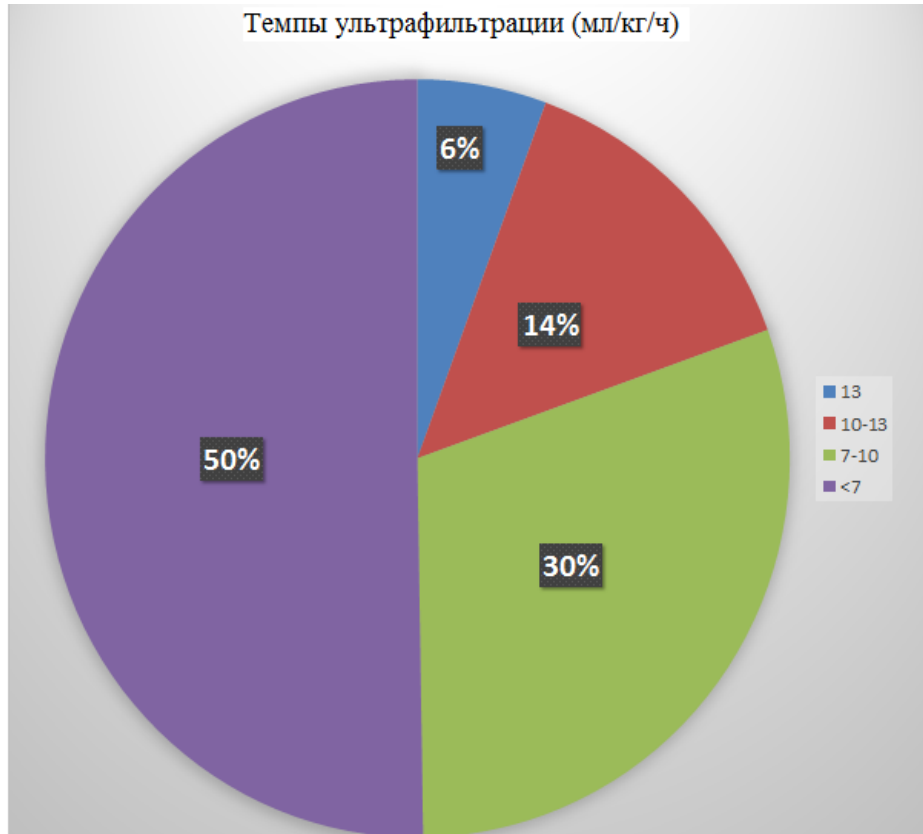


Рисунок 2.2 – Распределение обследованных больных по темпам УФ в ходе процедуры ГД (темпы УФ показаны в мл/кг/ч; распределение по частоте – в %)

Непосредственно перед процедурой ГД нормальный уровень АД (САД 120-139 мм рт. ст.) был выявлен у большинства пациентов (1552 человека – 41,68%). У 35 больных (0,94%) процедуре ГД предшествовала выраженная гипотензия с уровнем САД менее 100 мм рт. ст., в 294 случаях (7,89%) имела место умеренная гипотензия (САД 100-120 мм рт. ст.). Мягкая гипертензия с уровнем САД 140-159 мм рт. ст. была зафиксирована у 1484 (39,86%) пациентов; умеренная и высокая гипертензия (САД свыше 160 мм рт. ст.) – у 358 (9,61%) больных.

На протяжении всего времени исследования мы наблюдали следующую динамику уровня АД: снижение САД в ходе процедуры в среднем составило 5 мм рт. ст. (рисунок 2.3).



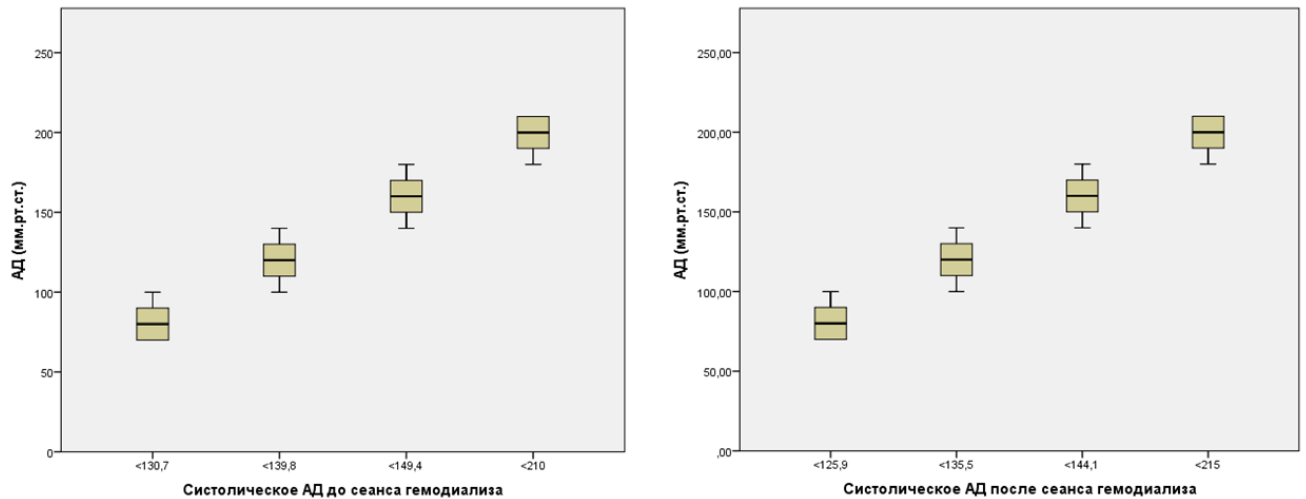


Рисунок 2.3 – Уровень САД до и после процедуры ГД  
(распределение по квантилям)

При этом ДАД обнаруживало слабую тенденцию к снижению (в среднем около 1,5 мм рт. ст.), что отражено на рисунке 2.4.

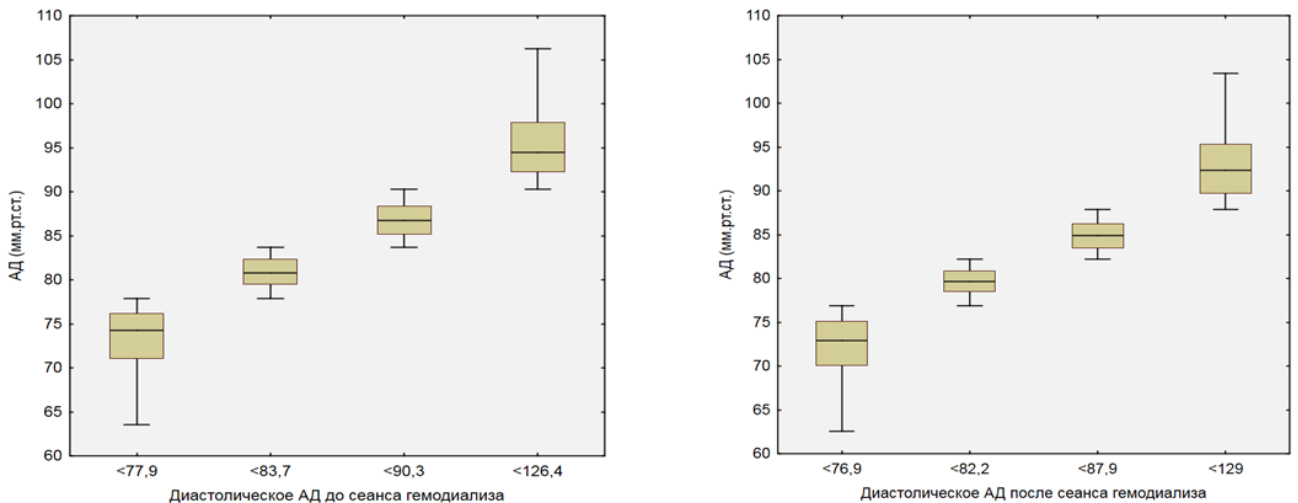


Рисунок 2.4 – Уровень ДАД до и после процедуры ГД  
(распределение по квантилям)

### 2.1.3 Характеристика больных ХБП 5 Д, включенных в третье исследование

В третье исследование включено 35 пациентов (мужчин 19, женщин – 16) – жителей Москвы и Московской области, находящихся на программном ГД в диализном центре Б. Браун – ООО «МЦВТП», у которых проводилась оценка эффективности компьютерного алгоритма управления скоростью УФ. Их средний возраст достигал  $52,0 \pm 12,2$  года. Обеспеченная доза диализа составила  $1,89 \pm 0,3$

(spKt/V), средняя скорость УФ –  $8,03 \pm 3,6$  мл/кг/ч. Уровень АД перед сеансом: САД  $124,6 \pm 27,7$  и ДАД  $71,3 \pm 16,3$  мм рт. ст. Эффективное диализное время составило  $255,6 \pm 18,2$  мин; средний объем УФ –  $2351,2 \pm 1125,6$  мл, поток крови –  $325,4 \pm 46$  мл/мин. Средний постдиализный вес составил  $67,9 \pm 11,4$  кг; сухой вес по данным биоимпедансного анализа –  $67,4 \pm 11,2$  кг. Средний постдиализный вес превышал измеренный сухой вес на 0,52 кг, что соответствует общепринятым параметрам (сухой вес + 0,5 кг = постдиализный вес). В качестве переменных использовались средние значения измерений за весь период наблюдений.

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 («стаж» диализа) 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: хроническая сердечно-сосудистая, дыхательная, злокачественные новообразования любой локализации и стадии процесса.

До начала исследования всем пациентам была проведена клиническая проба с оценкой «сухого веса» и биоимпедансный анализ.

Использовались различные подходы к профилактике ИДГ. 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) – один раз в час, у «нестабильных» пациентов (уровень АД

вне целевого диапазона значений) – в один раз в полчаса или чаще с учетом клинической ситуации.

Подход с применением АСКД предполагал анализ кривых АД с применением в последующих диализных сессиях системы интеллектуального подхода с автоматическим выбором предельных значений АД индивидуально у каждого конкретного пациента (рисунок 2.5), что позволяло составить представление о колебаниях значений АД, формируя интервалы измерений.



Рисунок 2.5 – Пример работы автоматизированной системы контроля давления

Примечание: верхняя кривая отражает уровень САД; нижняя кривая – скорость УФ. В середине процедуры отмечена тенденция к развитию эпизода ИДГ. Система автоматически уменьшила скорость УФ, тем самым предотвратив эпизод ИДГ. При восстановлении уровня САД установлена меньшая скорость УФ, процедура продолжена, целевые значения УФ достигнуты. При достижении нижней границы САД система частично либо полностью ограничивала скорость УФ, оповещая персонал, что позволяло оперативно реагировать на эпизоды ИДГ.

При применении блока управления УФ на протяжении 3-х процедур гемодиализа уровень АД измеряли однократно 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 благодаря использованию алгоритма выставлялись автоматически. 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. Исследование проводилось в период с 2015 по 2018 годы.

## **2.2 Процедура сбора и анализа данных**

Для изучения обследуемых и последующего анализа с помощью объединенной электронной системы Nexadia была сформирована база данных. Итоговый размер выборки составил 3758 больных, удовлетворявшим критериям включения в исследование на момент начала настоящей работы.

Процедура обследования была стандартизирована. Все пациенты проходили лечение программным ГД на базе 33 диализных центров сети Б. Браун Авитум в РФ.

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, веса пациента и в электронном виде заносятся в созданную базу данных.

Анализ и интерпретация результатов проведены с использованием методов статистики. Электронная база данных была сформирована в формате STATISTICA. В исследовании были использованы средние данные eKT/V с помощью стандартного метода по пробам крови и онлайн-метода. По результатам измерения уровня АД до и после ГД за весь период наблюдения больные были разделены на квантили.

В диализном центре регистрировалось преддиализное АД, измеренное перед началом подключения пациента к аппарату. В последующем АД измерялось регулярно в ходе сеанса диализа (у гемодинамически стабильных пациентов с уровнем АД, регистрируемым в целевом диапазоне, один раз в час, у нестабиль-

ных пациентов с уровнем АД, регистрируемым вне целевого диапазона – один раз в полчаса или чаще). Последнее измерение проводилось после отключения пациента от аппарата (постдиализное АД).

Эпизодом гипотензии считали снижение САД до 90 мм рт. ст. и ниже, снижение САД на протяжении процедуры на 20 и более мм рт. ст. и появление клинических симптомов гипотензии (головокружение, тошнота, рвота, потливость, мелькание «мушек» перед глазами, в тяжелых случаях – потеря сознания).

К низкому преддиализному уровню САД, являющемуся фактором риска развития ИДГ на гемодиализе, относили его значения менее 100 мм рт. ст.

Результаты выживаемости оценивали по кривым Каплана-Мейера с использованием в качестве переменных средних значений измерений за весь период наблюдений.

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  $r_s \leq 0,3$ .

При расчете регрессивной модели Кокса использовалась формула  $h(t, (z_1, z_2, \dots, z_m)) = h_0(t) \times \exp(b_1 \times z_1 + \dots + b_m \times z_m)$ , где  $h(t...)$  обозначает результирующую интенсивность, при заданных для соответствующего наблюдения значениях  $m$  ковариат  $(z_1, z_2, \dots, z_m)$  и соответствующем времени жизни  $(t)$ . Множитель  $h_0(t)$  называется базовой функцией интенсивности, она равна интенсивности в случае,

когда все независимые переменные равны нулю. Различия считали значимыми при  $p < 0,05$ .

## **2.3 Методы клинико-лабораторного сопровождения процедуры гемодиализа у пациентов с хронической болезнью почек**

### **2.3.1 Клиническое обследование пациентов**

Клиническое обследование пациентов включало детальный сбор жалоб, анамнеза заболевания и жизни, общесоматический осмотр по органам и системам. Все данные фиксировались в индивидуальных медицинских картах больных, уточнялись и дополнялись сведениями из амбулаторных карт и медицинской документации, имеющейся у обследованных.

Всем пациентам было выполнено комплексное лабораторное обследование, включавшее клинический и биохимический анализ крови, по показаниям и для уточнения возможных причин вторичной артериальной гипотензии проводились дополнительные инструментальные исследования и консультации специалистов.

### **2.3.2 Лабораторный контроль состояния пациентов**

У пациентов, получающих лечение программным ГД, оценивались показатели клинического анализа крови. Особое внимание уделялось показателям красной крови (гемоглобин, гематокрит, количество эритроцитов), количеству лейкоцитов, лейкоцитарной формуле и величине СОЭ, поскольку анемия и инфекционно-воспалительные заболевания могут способствовать повышению риска развития ИДГ (Ильин А.П. и др., 2002).

При выполнении биохимического анализа крови у пациентов, получающих лечение программным ГД, оценивались сывороточные уровни общего белка и альбумина, глюкозы, креатинина и мочевины, а также С-реактивного белка.

С целью изучения состояния водно-электролитного баланса и адекватности ГД мы оценивали уровни электролитов в сыворотке крови пациентов (калий, натрий, хлор, кальций, фосфор).

### 2.3.3 Контроль применения диализных растворов

В нашем исследовании в процессе ГД применялись два стандартных диализных раствора, различавшихся между собой уровнем калия – 3,0 ммоль/л и 4,0 ммоль/л. Все растворы были с добавлением глюкозы 5,0 ммоль/л. У пациентов применялся индивидуальный подход к выбору диализного раствора с учетом уровней натрия и бикарбоната. Он определялся путем преддиализной установки на аппарате: натрий в растворах варьировал от 136,0 до 140,0 ммоль/л; бикарбонат – от 2,6 до 3,2 мСм/см (таблица 2.3).

Таблица 2.3 – Концентрации основных компонентов применявшихся диализных растворов

Компонент диализного раствора	Концентрация компонентов	
	Минимальная	Максимальная
Натрий, ммоль/л	136,0	140,0
Хлориды, ммоль/л	99	110
Калий, ммоль/л	3,0	4,0
Кальций, ммоль/л	1,5	1,75
Магний, ммоль/л	0,5	1,0
Бикарбонат, мСм/см	2,6	3,2
Глюкоза, ммоль/л	5,0	5,0

### 2.3.4 Определение индекса КТ/V

Определение индекса КТ/V по концентрации мочевины в сыворотке крови, полученной в начале и перед окончанием процедуры ГД, проводилось в соответствии с «Европейскими рекомендациями по оптимальной практике гемодиализа» (Ecknoyan G. et al., 2002).

Кровь для анализа в лаборатории забирала по следующей методике: начальная проба крови забиралась из артериальной иглы, при этом избегали возможности ее разведения гепарином или другими растворами.

При заборе конечной пробы крови скорость кровотока снижалась до 100 мл/мин на 2 минуты. Такой подход исключал влияние сердечно-легочной рециркуляции и приводил к снижению эффекта рикошета мочевины. При заборе крови была достигнута целевая УФ, и эффект от ее воздействия был исключен. Кровь забиралась из артериальной иглы.

Показатель  $eKT/V$  рассчитывали из однопулового значения  $spKT/V$  по формуле с натуральным логарифмом:

$$\frac{spKT}{V} = -\ln(R - 0,08 \times t) + (4 - 3,5 \times R) \times \frac{0,55UF}{W} \quad (7)$$

где  $T$  – время диализа в часах,  $R$  –  $[Ur]$  после диализа /  $[Ur]$  до диализа,  $UF$  – объём ультрафильтрации,  $W$  – сухой вес пациента.

$$\frac{eKT}{V} = \frac{spKT}{V} - 0,6 \times \left(\frac{spKT}{V}\right)/t - 0,03 \quad (8)$$

где  $V$  – объём распределения мочевины (л),  $t$  – время в часах

Несмотря на то, что это недорогой и простой в исполнении анализ, большинство диализных центров выполняют его не чаще, чем один раз в месяц, что соответствует рекомендациям NKF-DOQI (Daugirdas J.T., 1995). При этом для повышения эффективности ГД его необходимо оценивать при каждой процедуре (Андрианова М.Ю., 2005). Исходя из этого, существует необходимость разработки и внедрения устройств для оценки эффективности диализа непосредственно во время процедуры.

Определение полученной дозы диализа с помощью аппаратного метода производилось с помощью блока Adimea, интегрированного в диализный аппарат. Данная опция использует принцип спектрофотометрии для определения снижения молярной концентрации мочевины в отработанном диализате. Источник света пропускает ультрафиолетовый свет через диализат. Частицы мочевины, содержащиеся в диализате, которые были удалены из плазмы во время процедуры диализа, этот свет поглощают. Это поглощение измеряется датчиком. Поскольку анализ изменения молярной концентрации непрерывен, система Adimea непосредственно связана с пациентом, и медицинский персонал получает непрерывный контроль полученной дозы ГД каждую процедуру. Это дает возможность оптимизировать диализную программу, оперативно обнаружить недостаток дозы диализа и повысить эффективность процедур.



## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 3.1 Сравнительный анализ результатов определения индекса $eKt/V$ , рассчитанного при помощи онлайн-мониторирования дозы отработанного диализата и по пробам крови

Поставив перед собой задачу сравнения эффективности методов оценки обеспеченной гемодиализной дозы, мы начали со сравнения данных, характеризующих эффективность ГД, полученных с помощью различных подходов. Были сопоставлены результаты аппаратного определения индекса по снижению молярной концентрации мочевины в отработанном диализате с данными, полученными по общепринятой методике – лабораторному анализу мочевины в сыворотке крови, забираемой до и после процедуры ГД. Показатели клинической когорты пациентов первого исследования, проходящих ГД на аппарате «искусственная почка Б. Браун Диалог + Эволюшн» со встроенной функцией Adimea, с учетом пола больных представлены в таблице 3.1.

Таблица 3.1 – Общая характеристика больных, получающих программный ГД на аппарате «искусственная почка Б. Браун Диалог + Эволюшн» со встроенной функцией Adimea

Параметры	Показатели у больных ХБП			P
	В целом по группе (n=100)	Мужчины (n=49)	Женщины (n=51)	
Возраст (лет)	57,50±14,70	56,60±15,70	59,60±14,00	0,418
$eKt/V$ по анализам	1,64±0,24	1,58±0,21	1,72±0,24	<b>0,003</b>
$eKt/V$ -online	1,65±0,26	1,60±0,22	1,70±0,27	0,052
Продолжительность диализной терапии (лет)	6,42±6,07	5,70±5,10	7,00±6,10	0,156
Продолжительность процедуры (мин)	254,40±19,60	257,50±20,60	250,70±18,20	0,107
Объем УФ (л)	2,09±0,98	2,31±1,09	1,87±0,82	<b>0,022</b>
Средняя скорость крови (мл/мин)	321,80±44,20	334,80±41,30	308,50±43,40	<b>0,002</b>
Средний постдиализный вес (кг)	74,20±16,20	80,30±14,70	67,80±15,90	<b>0,000</b>

Примечание: n – число больных;  $eKt/V$  по анализам – выравненный индекс  $spKt/V$ , рассчитанный по результатам анализов мочевины крови до и после процедуры;  $eKt/V$ -online – выравненный индекс  $Kt/V$ , рассчитанный с помощью ультрафиолетовой спектрофотометрии. P – статистическая значимость различий; жирным шрифтом выделены статистически значимые ( $P<0,05$ ) межгрупповые различия по t-критерию Стьюдента.

Итоги сравнительного анализа данных, полученных в клинической когорте первого исследования, представлены на рисунке 3.1. 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,  $P = 0,93$ ).

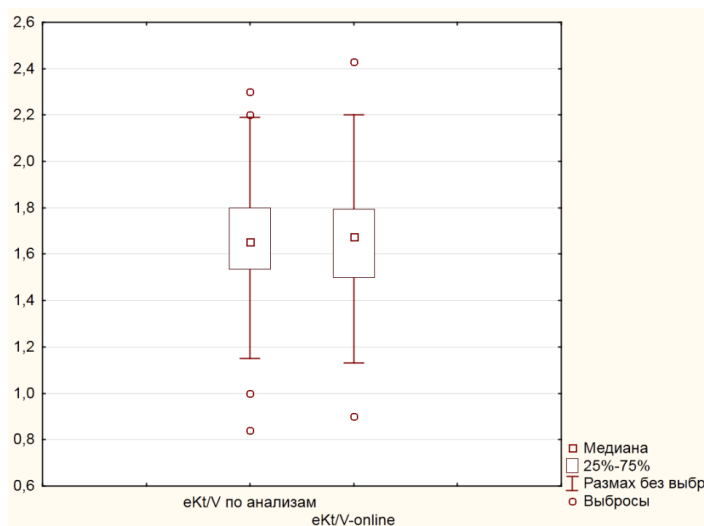
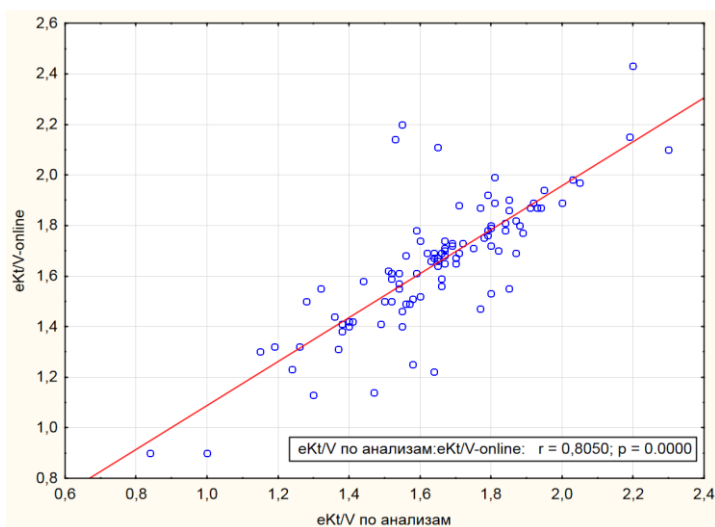


Рисунок 3.1 – Диаграмма размаха и сравнение средних показателей индекса  $eKT/V$ , рассчитанного двумя методами определения дозы ГД ( $P > 0,05$ )

При построении диаграммы рассеяния данных  $eKT/V$  по анализам сыворотки крови и Adimea была установлена сильная положительная корреляция ( $r = 0,8$ ) между результатами, полученными двумя методами (рисунок 3.2).



Примечание:  $r$  – коэффициент корреляции Пирсона

Рисунок 3.2 – Диаграмма рассеяния значений индекса  $eKT/V$ , полученных двумя методами определения дозы ГД

Почти в половине случаев (49 из 100) индекс  $eKT/V$ , измеренный блоком спектрофотометрии, был ниже, чем индекс  $eKT/V$ , рассчитанный по пробам крови – разница в среднем составила  $0,1 \pm 0,09$  единицы ( $P=0,00$ ). В то же время в 47 случаях (47,0%) индекс  $eKT/V$ , измеренный блоком спектрофотометрии был выше, чем  $eKT/V$ , рассчитанный по пробам крови (разница в среднем также составила  $0,1 \pm 0,14$  единицы,  $P=0,00$ ).

Не обнаружив значимых различий величин индекса  $eKT/V$  при измерении его разными способами (аппаратным или с помощью проб крови до и после ГД), мы провели обследование больных с целью уточнения соответствия достигнутой дозы диализа принятым минимальным значениям. При стандартной программе ГД, которая подразумевает проведение процедур три раза в неделю, минимальный уровень  $eKT/V$  составляет 1,2.

### 3.2 Результаты исследования достижения целевого уровня дозы ГД

Аналізу подвергнуты также результаты достижения целевого уровня индекса  $eKT/V$ , определенного с помощью онлайн-мониторирования дозы отработанного диализата (рисунок 3.3).

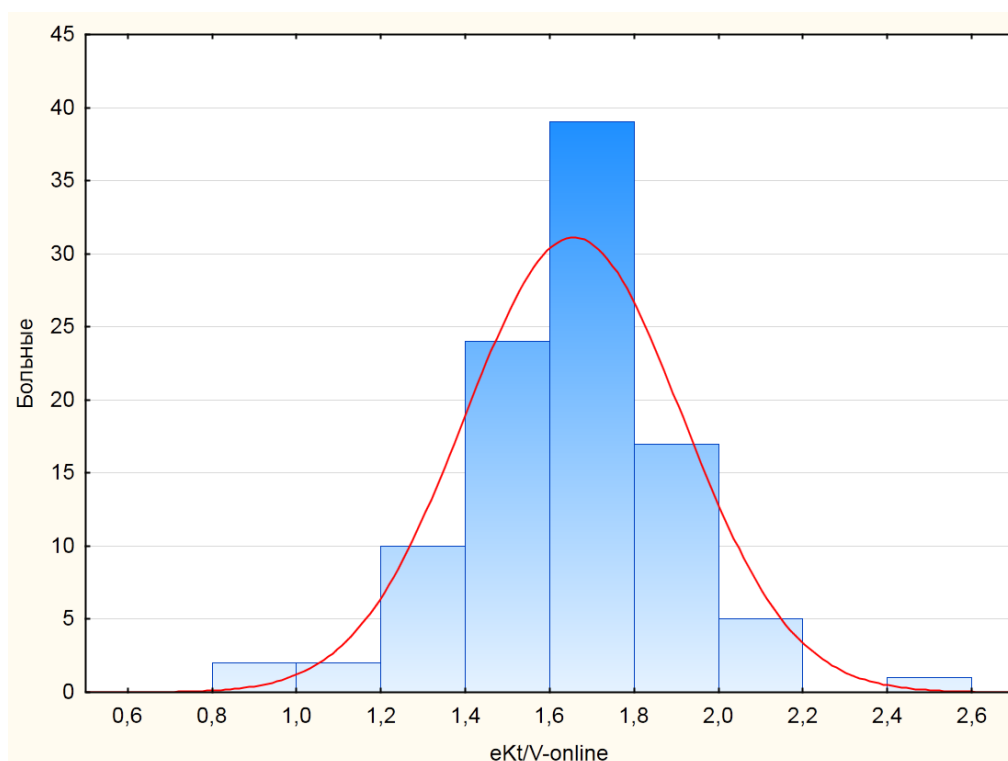


Рисунок 3.3 – Результаты достижения целевого уровня индекса  $eKT/V$

Среди больных, включенных в клиническую когорту первого исследования, у 4-х (4,0%) отмечалось недостижение целевого уровня индекса  $eKT/V$  (ниже 1,2). У 96 больных (96,0%) эффективность ГД достигала целевых значений.

При более детальном анализе было выявлено, что коэффициенты детерминации в определении индекса  $eKT/V$  в зависимости от длительности лечения, индекса массы тела, пред- и постдиализных значений АД, уровней гемоглобина, насыщения трансферрина, ферритина, альбумина, креатинина, объема и скорости УФ не достигли статистической значимости, уровень  $P > 0,05$  во всех расчетах.

При этом найдена сильная зависимость ( $P = 0,0069$ ) между значением индекса  $eKT/V$  и скоростью кровотока на процедуре ГД.

На рисунке 3.4 представлена зависимость индекса  $eKT/V$  от скорости кровотока на сеансе диализа.

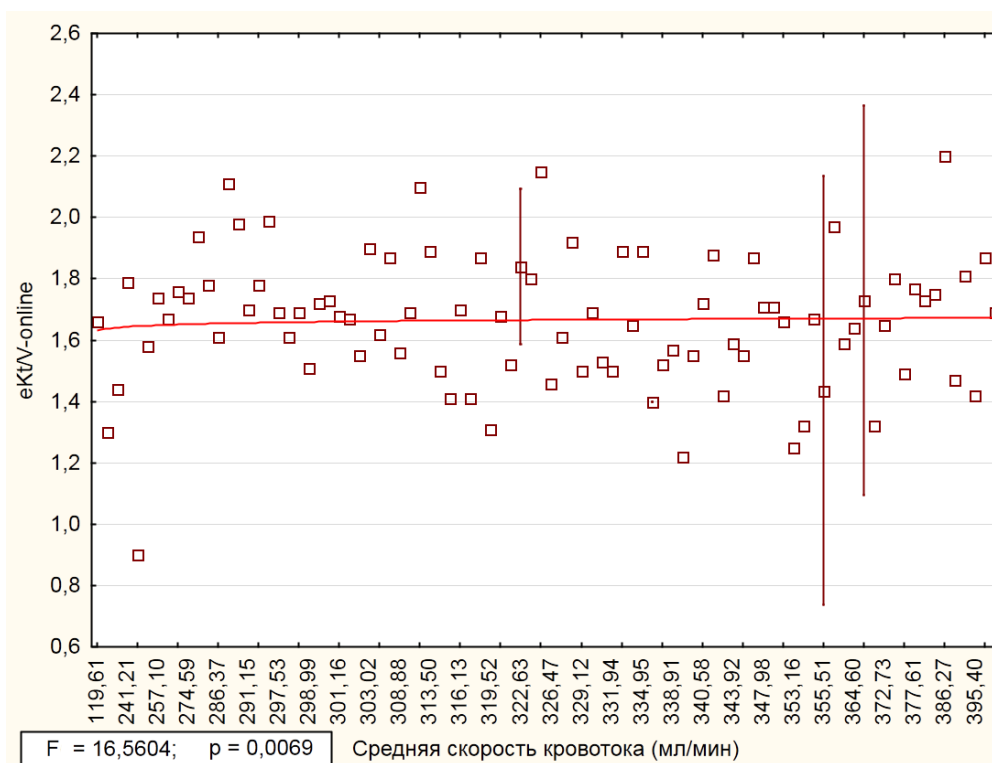


Рисунок 3.4 – Зависимость значений индекса  $eKT/V$  от скорости кровотока

Критерий Фишера в дисперсионном анализе регрессии равен 16,6 ( $P < 0,001$ ), что свидетельствует о тенденции к достижению более высоких значений достигнутой дозы ГД при увеличении скорости кровотока.

На рисунке 3.5 показан пример влияния скорости кровотока на кривую удаления мочевины, зафиксированный ультрафиолетовым датчиком на аппарате «ис-

кусственная почка», оснащённым системой онлайн-мониторинга дозы обработанного диализата. У пациента с предиализным весом 109,8 килограмм УФ составила 5 литров, продолжительность процедуры составила 5 часов. Скорость кровотока по программе 450 мл/мин, однако через 30 минут после начала процедуры скорость кровотока была снижена до 200 мл/мин на период в 40 минут, что вызвало нелинейность кривой и ухудшением очистки.

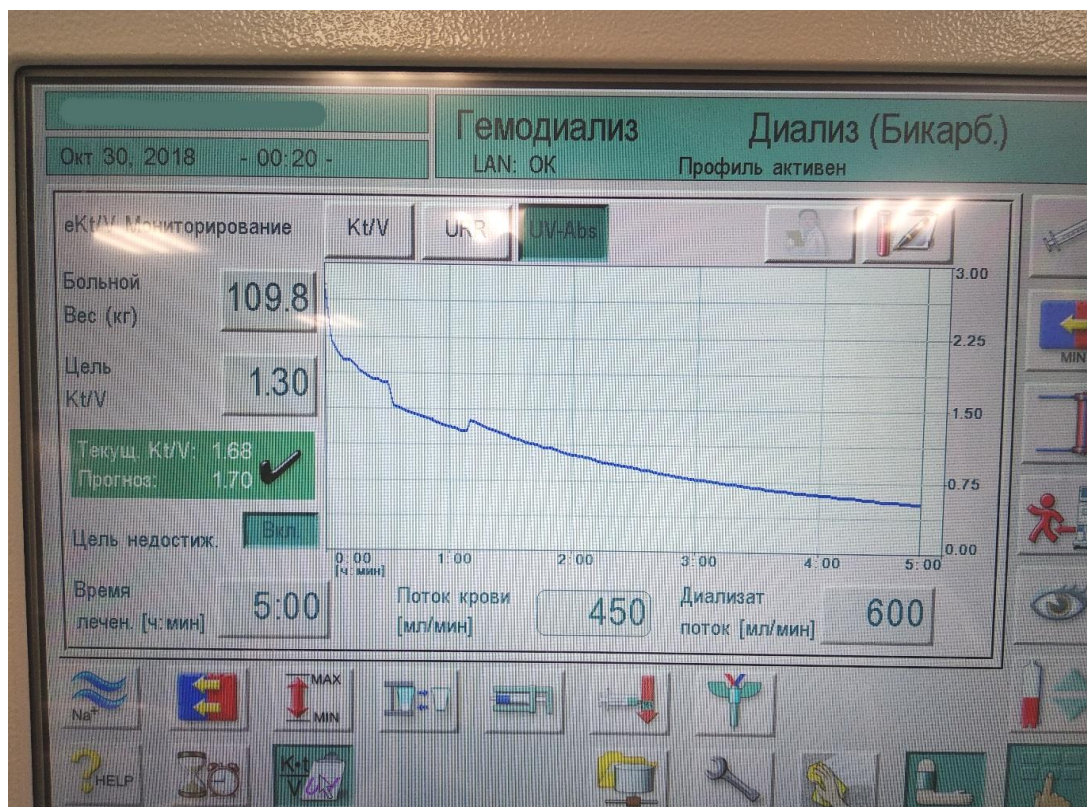


Рисунок 3.5 – Влияние скорости кровотока на кривую снижения концентрации мочевины у диализного пациента 109,8 килограмм на протяжении 5 часов

При сравнении результатов определения индекса  $eKT/V$  в ходе процедур ГД была отмечена вариабельность показателей клиренса при одной и той же скорости кровотока у разных пациентов, и, соответственно, различные значения индекса  $eKT/V$  от диализа к диализу. Чаще всего эти различия было вызваны несостоятельностью сосудистого доступа и недостаточной скоростью кровотока.

На рисунке 3.6 изображена гистограмма 4-х сеансов ГД у четырех разных пациентов. У одного из пациентов с проблемным сосудистым доступом в ряде случаев отмечались сложности с пункцией артериовенозной фистулы (АВФ), что приводило к снижению кровотока и низким значениям индекса  $eKT/V$  (пациент

№ 1) – во второй и третьей процедуре. У пациентов № 2 и № 4 результаты были удовлетворительными (в среднем индекс  $eKT/V$  составил 1,47 и 1,51). У пациента № 3 отмечался высокое среднее значение индекса (2,3), что объясняется высокой скоростью кровотока (350 мл/мин), большой площадью диализатора и продолжительностью процедуры 5 часов.

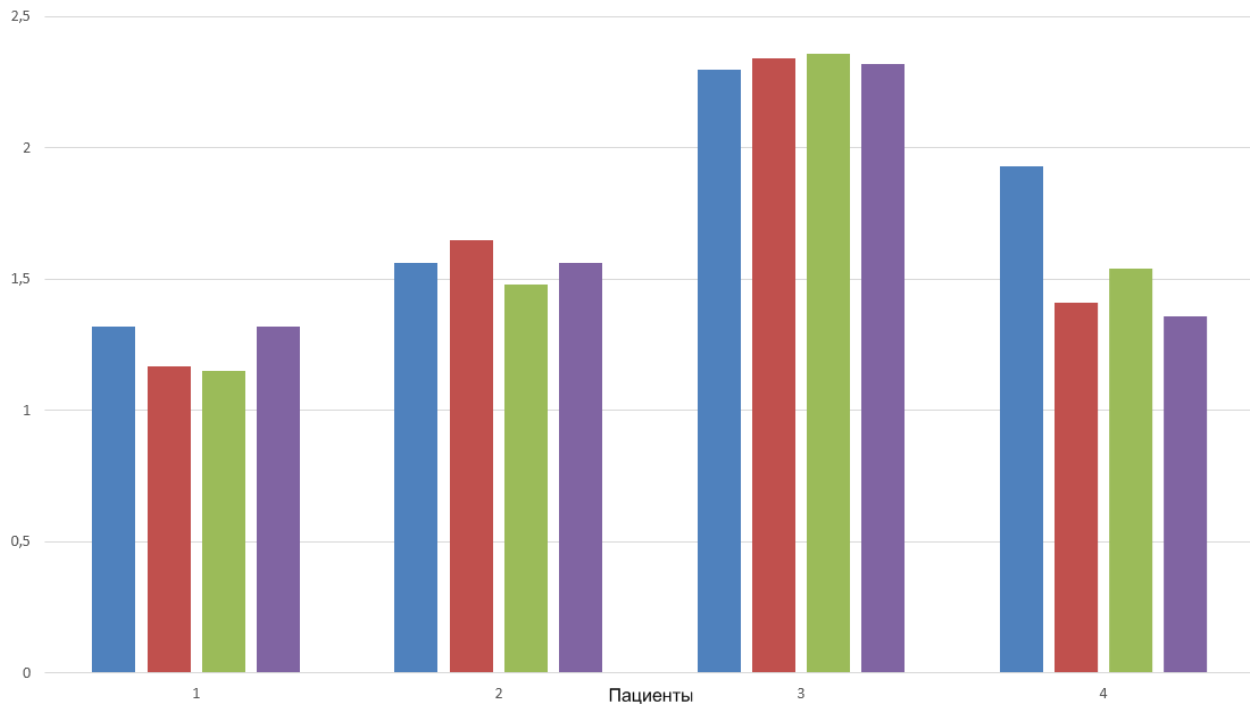


Рисунок 3.6 – Вариабельность достигнутой дозы диализа у четырех пациентов за период исследования

У всех больных отмечались различия в достигнутой дозе диализа даже при адекватной функции АВФ и постоянной скорости потока крови. Как видно из рисунка, даже при устоявшейся программе ГД индекс  $eKT/V$  может значительно варьировать у одного и того же пациента.

Объем УФ у всех обследованных пациентов не превышал 5% от массы тела пациента после ГД, что в значительной мере не влияло на показатель эффективности диализа.

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.



Такая разница возникла, так как доза диализа по пробам крови рассчитывается только один раз в месяц вследствие ее обременительности для медперсонала и дополнительной потери крови с точки зрения пациента, особенно если ее проводить на каждом диализе, что, несомненно, усугубит хроническую кровопотерю и ухудшит течение нефрогенной анемии.

Онлайн-методы позволяют измерить индекс  $eKT/V$  каждую процедуру. Это дает возможность своевременно оценить недостаток диализной дозы при использовании системы Adimea (рисунок 3.7).

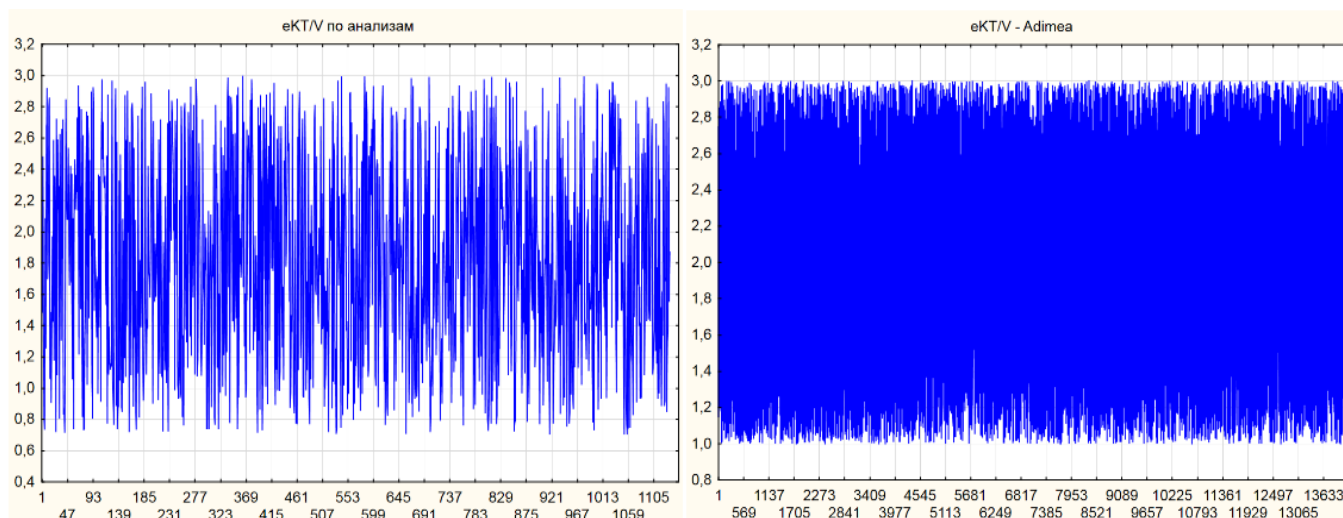


Рисунок 3.7 – Сравнение variability индекса  $eKT/V$  двумя методами измерения дозы диализа

Во время данного исследования был проведен внутренний аудит на предмет поиска ошибок работы медицинского персонала.

В ходе проведения аудита выявлено, что средний медицинский персонал при заборе крови для анализа допускал ошибки в среднем в трети случаев.

В 17% случаев не уменьшалась скорость кровотока до 100 мл/мин на 15-30 секунд, в 21% случаев не выдерживался интервал 15-30 секунд, в 12% случаев не устанавливалась минимальная УФ.

При этом за весь период наблюдения отмечено только 2 случая отказа системы онлайн-мониторирования индекса  $eKT/V$ , что составляет менее 0,1% от всех наблюдений.

Из вышеописанного можно заключить, что определение дозы диализа методом ультрафиолетовой спектрофотометрии с помощью опции Adimea у диализ-

ных больных имеет ряд преимуществ по сравнению с расчетом эффективности диализа по образцам крови до и после процедуры.

К преимуществам можно отнести исключение ошибок персонала, возможность расчета индекса  $eKT/V$  на протяжении всей процедуры, доза диализа вычисляется каждый сеанс гемодиализа, отмечается меньшая вариабельность индекса  $eKT/V$ .

### **3.3 Эпизоды интрадиализной гипотензии и влияние уровня пред- и постдиализного АД на выживаемость пациентов, находящихся на программном ГД**

#### **3.3.1 Результаты влияния пред- и постдиализного уровня АД на выживаемость диализных больных (модель Каплана-Мейера)**

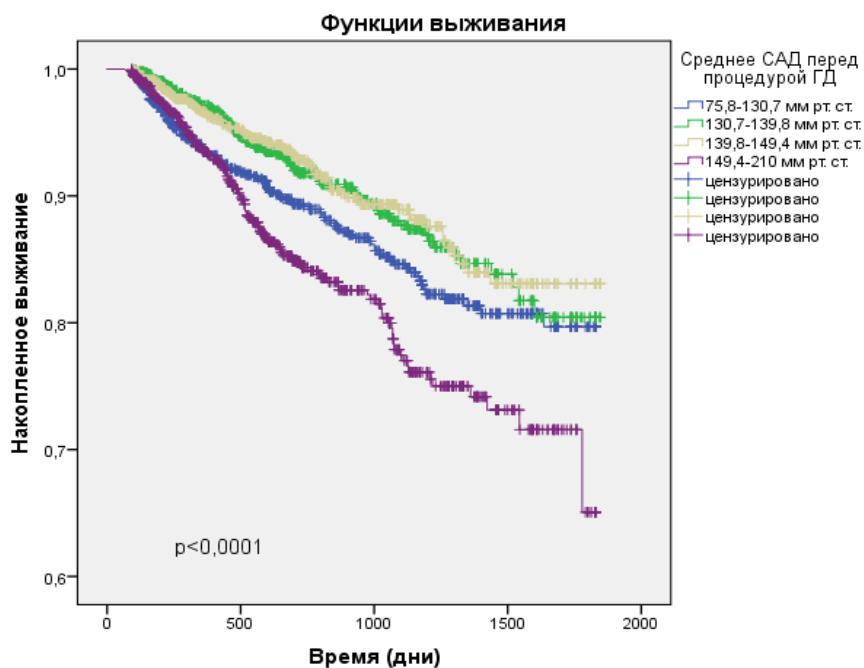
В соответствии с поставленными задачами нами была оценена распространенность и клиническая значимость эпизодов гипотензии в ходе гемодиализа, а также ее связь с выживаемостью больных. Имея на руках данные клинической когорты второго исследования за 5-летний период, мы имели возможность оценить выживаемость пациентов в зависимости от уровня преддиализного АД и его изменений к концу процедуры (постдиализный уровень).

В частности, было установлено, что трехлетняя выживаемость пациентов с ХБП от момента включения их в исследование составила 86,0% (3201 больных); пятилетняя – 78,0% (2904 больных). Возраст на «старте» наблюдения составил  $54,8 \pm 13,6$  лет. Медиана срока проведения заместительной почечной терапии за время исследования составил  $666 \pm 483,4$  дней. Была проанализирована выживаемость между группами пациентов, разделенных по квартилям САД и ДАД.

Пациенты верхнего квартиля преддиализного САД (САД выше 149,4 мм рт. ст.) демонстрировали (рисунок 3.8) наихудшую выживаемость ( $P=0,000$ ).

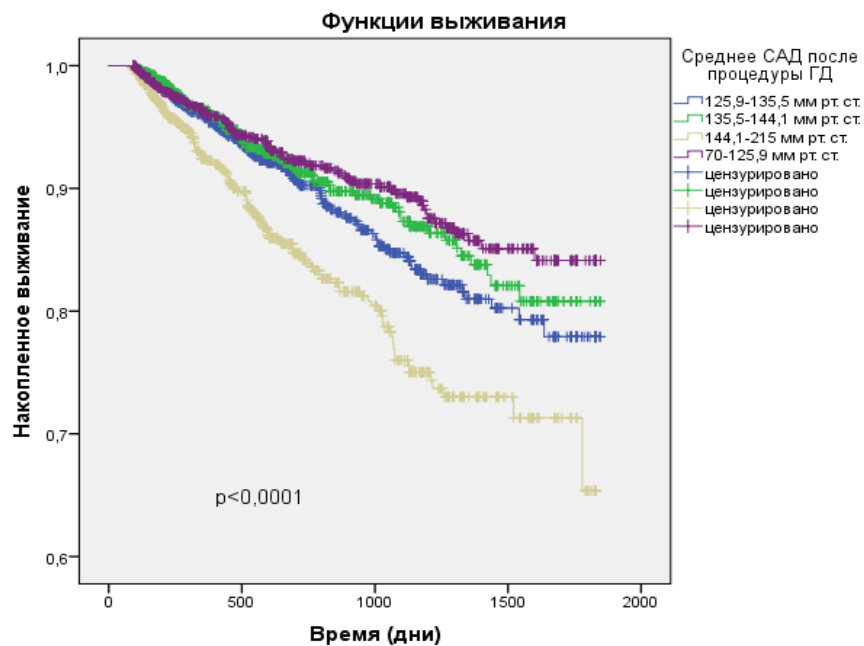
При анализе влияния постдиализного уровня САД на выживаемость пациентов (рисунок 3.9) наихудшие показатели выявлены также в верхнем квартеле (САД выше 144,1 мм рт. ст.,  $P=0,000$ ).





Примечание: кривые Каплана-Мейера построены по квартилям САД у обследованных больных

Рисунок 3.8 – Влияние величины среднего преддиализного САД на актуриальную выживаемость пациентов программного ГД

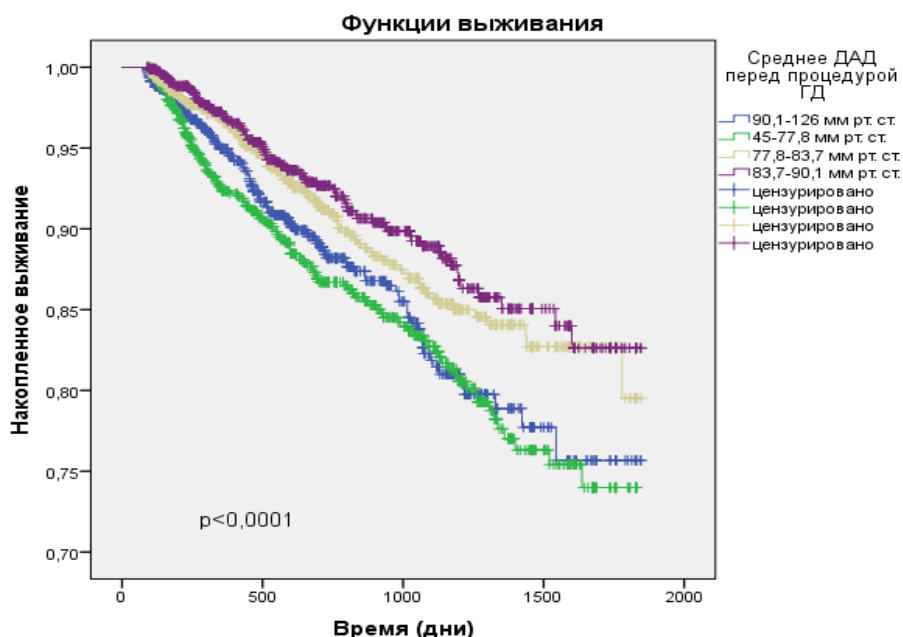


Примечание: Кривые Каплана-Мейера построены по квартилям САД у обследованных больных

Рисунок 3.9 – Влияние величины среднего постдиализного САД на актуриальную выживаемость пациентов программного ГД

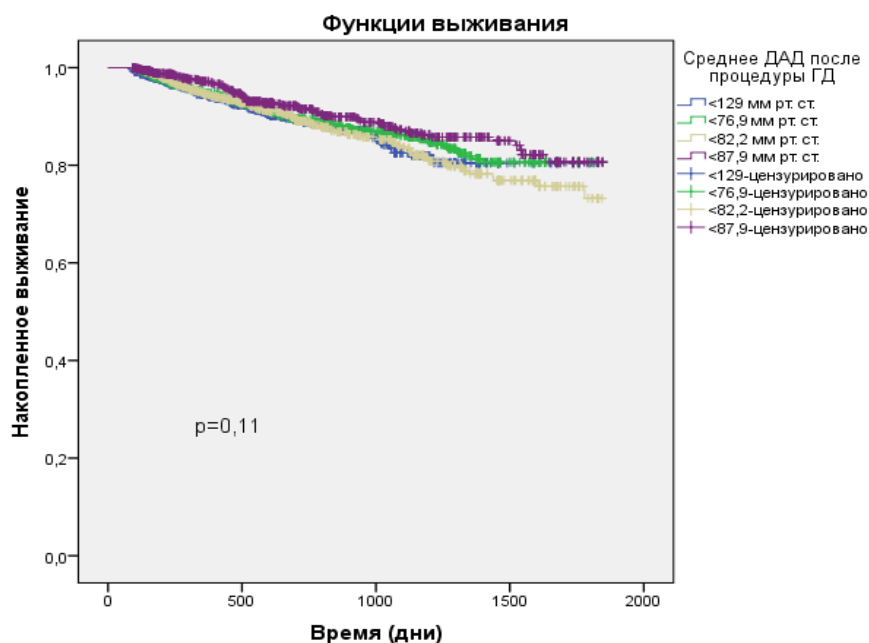
При анализе выживаемости больных в группах, разделенных на квартили по уровню ДАД, предшествующему процедуре ГД, наихудшую выживаемость про-

демонстрировали пациенты нижнего квартиля (рисунок 3.10). В то же время уровень постдиализного ДАД не показал ( $P=0,11$ ) статистически значимого влияния на выживаемость больных (рисунок 3.11).



Примечание: кривые Каплана-Мейера построены по квартилям ДАД у обследованных больных

Рисунок 3.10 – Влияние величины среднего уровня преддиализного ДАД на актуриальную выживаемость пациентов программного ГД



Примечание: кривые Каплана-Мейера построены по квартилям ДАД у обследованных больных

Рисунок 3.11 – Влияние величины среднего уровня постдиализного ДАД на актуриальную выживаемость пациентов программного ГД

### 3.3.2 Оценка влияния пред- и постдиализного уровня АД на выживаемость диализных пациентов в регрессионной модели Кокса

Результаты наблюдения за больными на программном ГД, оценивающие влияние САД и ДАД на выживаемость пациентов в регрессионных моделях Кокса, представлены в таблицах 3.8-3.11.

Пациенты были разделены на группы по квартилям САД и ДАД. Нами было установлено (таблица 3.2) значимое увеличение риска смерти на 42% у пациентов, находящихся в пределах верхнего квартиля значений САД свыше 149 мм рт. ст. (ОР 1,427; ДИ 1,103-1,847; P=0,007). При этом группа пациентов, имеющих до процедуры ГД уровень САД в границах 140-149 мм рт. ст., имели улучшение прогноза выживаемости на 28% (ОР 0,721; ДИ 0,537-0,969; P=0,03).

Таблица 3.2 – Статистические показатели, характеризующие влияние преддиализного САД на выживаемость пациентов в регрессионной модели Кокса

Интервалы САД	P	Значение В	95,0% ДИ для значения В	
			Нижнее	Верхнее
75,8-130,7 мм рт. ст.	<b>0,000</b>	-	-	-
130,7-139,8 мм рт. ст.	0,057	0,757	0,568	1,009
139,8-149,4 мм рт. ст.	<b>0,030</b>	0,721	0,537	0,969
149,4-210 мм рт. ст.	<b>0,007</b>	1,427	1,103	1,847

Примечание: В – спрогнозированное изменение риска; больные разделены по квартилям значений САД; P – статистическая значимость по критерию  $\chi^2$ ; жирным шрифтом выделены статистически значимые результаты (P<0,05).

Статистические показатели, характеризующие влияние уровня преддиализного ДАД на выживаемость пациентов в регрессионной модели Кокса представлены в таблице 3.3.

Таблица 3.3 – Статистические показатели, характеризующие влияние уровня преддиализного ДАД на выживаемость пациентов в регрессионной модели Кокса

Интервалы ДАД	P	Значение В	95,0% ДИ для значения В	
			Нижнее	Верхнее
90,1-126 мм рт. ст.	<b>0,001</b>	-	-	-
45-77,8 мм рт. ст.	<b>0,004</b>	1,552	1,155	2,085
77,8-83,7 мм рт. ст.	<b>0,000</b>	1,694	1,272	2,256
83,7-90,1 мм рт. ст.	0,336	1,162	0,856	1,579

Примечание: В – спрогнозированное изменение риска; больные разделены по квартилям значений ДАД; P – статистическая значимость по критерию  $\chi^2$ ; жирным шрифтом выделены статистически значимые результаты (P<0,05).

При исследовании уровня преддиализного ДАД (таблица 3.3) наиболее значимое влияние на выживаемость оказывала принадлежность больных к двум нижним квартилям (группы больных с уровнями ДАД соответственно в границах 45-77,8 и 77,8-83,7 мм рт. ст.).

При этом риск смерти при гипотензии увеличивался 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).

Исследование постдиализного САД (таблица 3.4) демонстрировало наименьшую выживаемость пациентов с уровнем САД в рамках нижнего квартиля: снижение САД ниже 125,9 мм рт. ст. было ассоциировано с повышением риска смерти на 59% (ОР 1,592; ДИ 1,356-1,870; P<0,0001).

Таблица 3.4 – Статистические показатели, характеризующие влияние уровня постдиализного САД на выживаемость пациентов в регрессионной модели Кокса

Интервалы САД	P	Значение В	95,0% ДИ для значения В	
			Нижнее	Верхнее
125,9-135,5 мм рт. ст.	<b>0,000</b>	-	-	-
135,5-144,1 мм рт. ст.	0,967	1,004	0,847	1,188
144,1-215 мм рт. ст.	0,073	0,846	0,704	1,016
70-125,9 мм рт. ст.	<b>0,000</b>	1,592	1,356	1,870

Примечание: В – спрогнозированное изменение риска; больные разделены по квартилям значений САД; P – статистическая значимость по критерию  $\chi^2$ ; жирным шрифтом выделены статистически значимые результаты (P<0,05).

Исследование ДАД после процедуры ГД (таблица 3.5) показало значимое возрастание риска смерти на 35% у пациентов со снижением ДАД в рамках квартиля со значениями ДАД от 82 до 88,1 мм рт. ст. (ОР 1,346; ДИ 1,023-1,770; P=0,034).

Таблица 3.5 – Статистические показатели, характеризующие влияние уровня постдиализного ДАД на выживаемость пациентов в регрессионной модели Кокса

Интервалы ДАД	P	Значение В	95,0% ДИ для значения В	
			Нижнее	Верхнее
88,1-129 мм рт. ст.	0,31			
46,4-76,4 мм рт. ст.	0,081	1,296	0,968	1,733
76,4-82 мм рт. ст.	0,252	1,184	0,887	1,579
82-88,1 мм рт. ст.	<b>0,034</b>	1,346	1,023	1,770

Примечание: В – спрогнозированное изменение риска; больные разделены по квартилям ДАД; P – статистическая значимость по критерию  $\chi^2$ ; жирным шрифтом выделены статистически значимые результаты (P<0,05)

Соответственно, статистически значимое влияние на выживаемость пациентов 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.).

### 3.3.3 Связь интрадиализных вариаций артериального давления у пациентов на программном гемодиализе с их актуальной выживаемостью

В рамках исследования оценена выживаемость пациентов в зависимости от вариативности интрадиализного АД непосредственно во время процедур ГД. Была проанализирована выживаемость пациентов за весь период наблюдения методом Каплана-Мейера (рисунок 3.12).

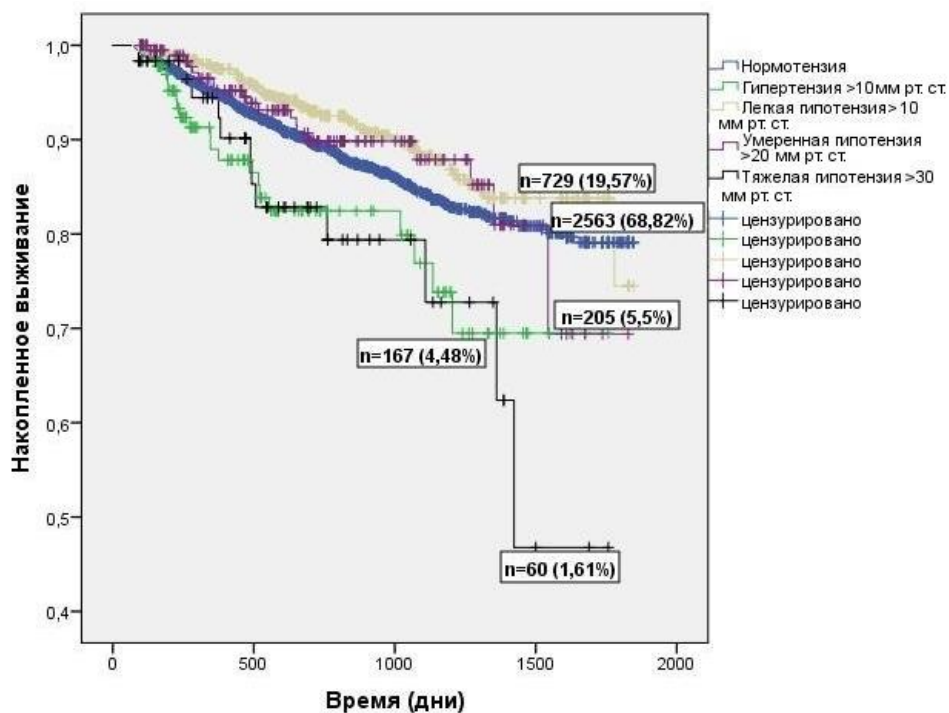


Рисунок 3.12 – Влияние интрадиализных вариаций уровня САД на актуальную выживаемость

Кроме влияния пред- и постдиализных значений АД на выживаемость больных, большой интерес представляли интрадиализные вариации 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. (12 смертей, 20,0%) была зафиксирована наибольшая смерт-

ность. В группе больных с интрадиализной гипертензией (n=167), отличавшейся повышением уровня САД более чем на 10 мм рт. ст., была зафиксирована 21 смерть (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. В регрессионном анализе Кокса установлено снижение выживаемости в группах гипотензии: 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 раза (на 249%).

Статистические показатели, характеризующие данные закономерности приведены в таблице 3.6.

Таблица 3.6 – Статистические показатели, характеризующие влияние интрадиализных вариаций САД на выживаемость в регрессионной модели Кокса

Интрадиализные вариации САД	P	Значение В	95,0% ДИ для значения В	
			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: В – спрогнозированное изменение риска; больные разделены по квартилям САД; P – статистическая значимость по критерию  $\chi^2$ ; жирным шрифтом выделены статистически значимые результаты (P<0,05).

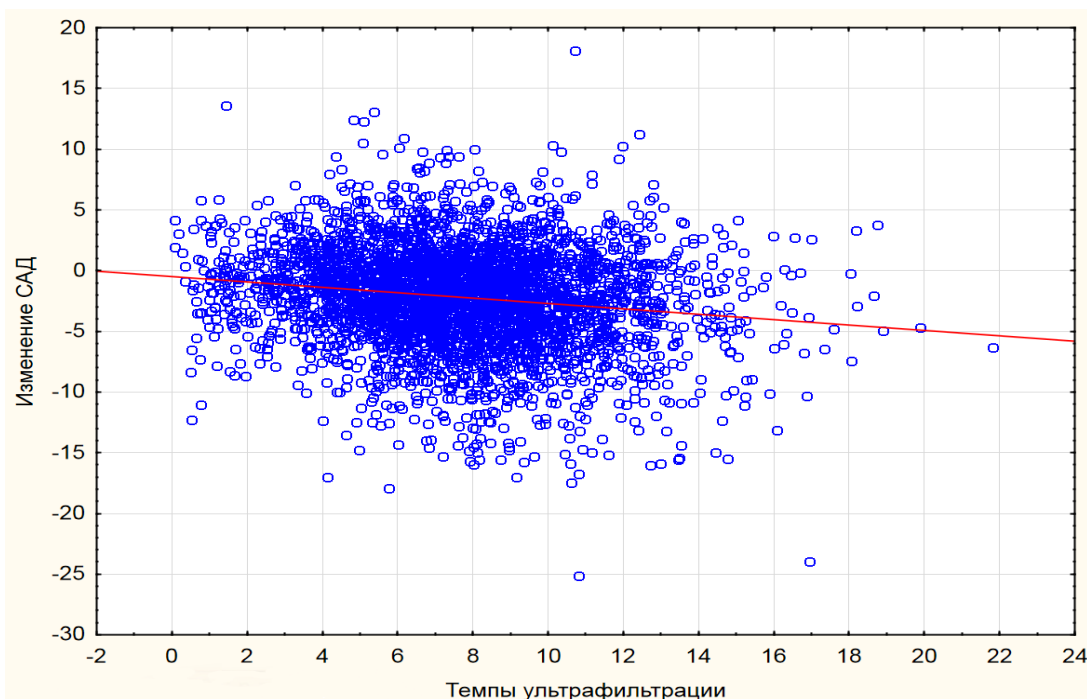
Кроме того, были проанализированы факторы, оказывающие влияние на выживаемость. В качестве независимых факторов, предположительно имеющих клиническую значимость, помимо демографии и коморбидности, были выбраны: изменение САД и ДАД во время ГД, темпы УФ (с градацией до 7 мл/кг/ч, 7-10 мл/кг/ч, 10-13 мл/кг/ч и более 10 мл/кг/ч), уровень креатинина, уровень мочевины, градиент натрия, гемоглобин, 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). Величина пульсового давления в нашей мо-

дели оказывала значимое негативное влияние и ухудшала прогноз только для пациентов с крайне высокими его значениями: свыше 75 мм рт. ст. (n=88; 18 летальных исходов – 20,5%) и менее 35 мм рт. ст. (n=110; 11 летальных исходов – 10%).

Тем самым показано, что вариации уровня АД в ходе сеанса диализа оказывают значимое влияние на выживаемость диализных больных. В частности, интрадиализное повышение уровня САД более чем на 10 мм рт. ст. и падение его уровня на 20 мм рт. ст. и ниже статистически значимо ухудшают прогноз пациентов на программном ГД. Указанные вариации АД также демонстрируют высокую клиническую значимость: риск смерти возрастает на 40% при интрадиализной гипертензии и на 28% у пациентов с выраженной интрадиализной гипотензией.

### 3.3.4 Оценка влияния скорости ультрафильтрации на вариации интрадиализного САД

Нами была проанализирована связь вариаций интрадиализного уровня САД со скоростью УФ. На рисунке 3.13 представлена зависимость снижения значений САД от скорости УФ во время процедур ГД.



Примечание:  $r$  – коэффициент корреляции Пирсона

Рисунок 3.13 – Корреляционная связь изменений САД (мм рт. ст.) и темпов ультрафильтрации (мл/мин) в ходе процедуры гемодиализа

Выявлена слабая, но значимая отрицательная корреляция между скоростью УФ и снижением САД ( $r=-0,28$ ;  $P=0,00$ ). Этот факт подтверждают имеющиеся в литературе данные (Donauer J., et al., 2000; Leunissen K.M.L. et al., 2000; Zhou Y.L. et al., 2006) о том, что высокие темпы УФ имеют взаимосвязь с развитием ИДГ.

Распространенность ИДГ среди клинической когорты второго исследования составила 26,69%. Дальнейшее исследование вариаций интрадиализного уровня САД со скоростью УФ продемонстрировало распределение больных по частоте встречаемости гипо-, нормо- и гипертензии по темпам УФ (<7; 7-10, 10-13, >13 мл/кг/ч). Самая многочисленная группа с темпами УФ <7 мл/кг/ч составила 1577 больных, распространенность ИДГ составила 27,4% (432 больных, из них тяжелая гипотензия у 4,86% – 21 человек). Умеренная гипотензия зарегистрирована у 20,13% (87 человек), легкая – у 75,0% (324 человека), нормотензия наблюдалась у 68,1% (1074 больных), гипертензия имела место в 4,5% случаев (71 человек). В группе пациентов с темпами УФ 7-10 мл/кг/ч было 1417 человек, распространенность ИДГ составила 28,3% (401 пациент, из них тяжелая гипотензия у 5,23% – 27 человек, умеренная гипотензия у 19,95% – 80 человек, легкая у 73,31% – 294 человек), нормотензия фиксировалась у 67,5% (957 человек), гипертензия у 4,16% (59 человек). Группа пациентов с темпами УФ 10-13 мл/кг/ч насчитывала 593 человек, распространенность ИДГ составила 21,7% (129 больных, из них тяжелая гипотензия у 7,75% – 10 человек, умеренная гипотензия у 23,25% – 30 человек, легкая у 68,99% – 89 человек), нормотензия у 73% (433 человека), гипертензия у 5,22% (31 человек). Самая малочисленная группа с темпами УФ более 13 мл/кг/ч состояла из 137 больных. Среди них гипотензия наблюдалась у 24,8% (32 больных, из них тяжелая гипотензия у 6,25% – 2 человека, умеренная гипотензия у 25% – 8 человек, легкая у 68,75% – 22 человека), нормотензия у 76,7% (99 больных), гипертензия у 4,65% (6 человек).

Оценивая полученные данные, можно заключить, что высокие темпы УФ более 13 мл/кг/ч негативно влияют на распространенность ИДГ: в большой когорте распространенность составляла 26,69%. Установлена отрицательная корреляция между скоростью ультрафильтрации и САД ( $r=-0,28$ ). Негативное влияние



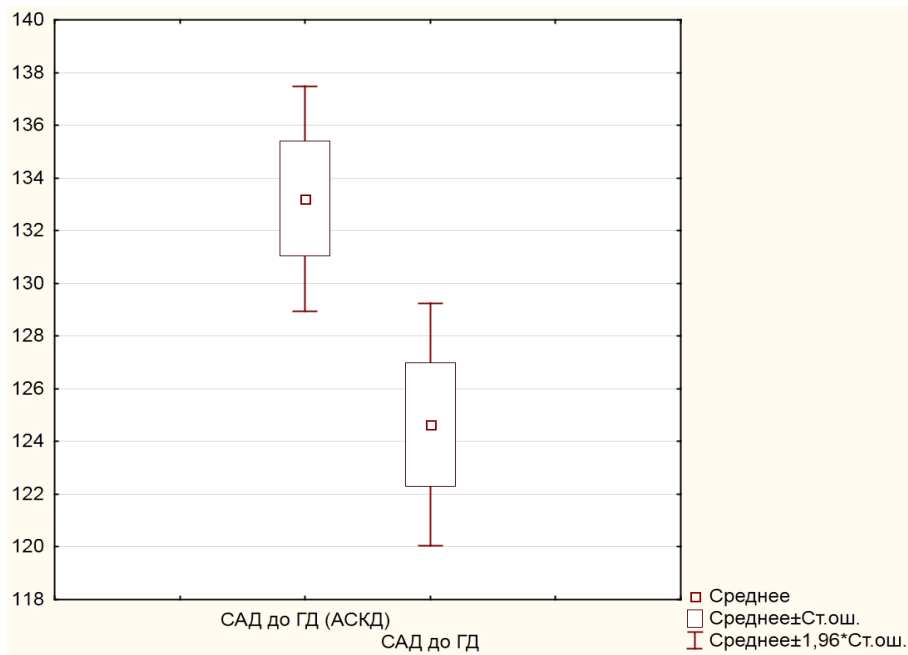
гипотензии на выживаемость диализных больных увеличивает риск смерти с преддиализным ДАД на 55% и 69% в квартилях 45-77,8 мм рт. ст. и 77,8-83,7 мм рт. ст. соответственно. Постдиализный уровень САД менее 125,9 мм рт. ст. ассоциирован с повышением риска смерти на 59%; снижение постдиализного САД менее 88,1 мм рт. ст. показало значимое возрастание риска смерти на 35%. Риск смерти повышается у всех больных ХБП с синдиализной гипотензией: 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%).

### **3.4 Оценка возможностей использования блока автоматизированного контроля давления у пациентов на программном ГД**

#### **3.4.1 Результаты оценки применения аппаратного автоматизированного контроля давления на уровень пред- и постдиализного АД**

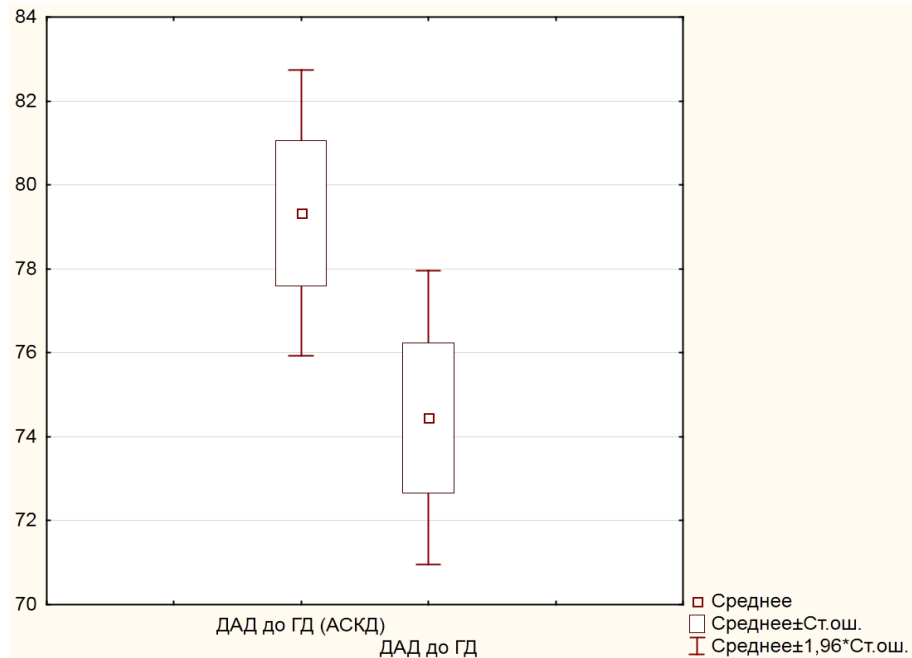
Для оценки возможности коррекции ИДГ и профилактики ее эпизодов с помощью блока АСКД были проанализированы результаты исследования 35 больных, получавших процедуры ГД как с помощью стандартного подхода диагностики и коррекции эпизодов гипотензии (Положение Тренделенбурга, введение гипертонических растворов глюкозы, введение физиологического раствора, остановка УФ), так и при применении компьютерного алгоритма управления УФ. В ходе данного исследования мы сравнили преддиализные, постдиализные уровни САД и ДАД, среднего АД (МАР), которое было рассчитано по формуле  $(2(\text{ДАД})+\text{САД})/3$ ), а также интрадиализные вариации АД у больных.

В результате сравнения средних значений уровней пред- и постдиализного САД и ДАД установлено, что при стандартном подходе уровни были значимо ниже, чем при применении АСКД. Рисунки 3.14 и 3.15 демонстрируют средние значения преддиализного САД и ДАД у одних и тех же пациентов, получавших процедуры ГД с блоком АСКД и без него. Все распределения имели высокий уровень значимости ( $P < 0,05$ ).



Примечание: АД измерялось в 8 процедурах гемодиализа (4 процедуры с применением АСКД, 4 процедуры со стандартным подходом к контролю АД)

Рисунок 3.14 – Средние значения уровня преддиализного САД у больных с ХБП 5 Д третьего исследования по данным измерения АД автоматизированным и стандартным способами



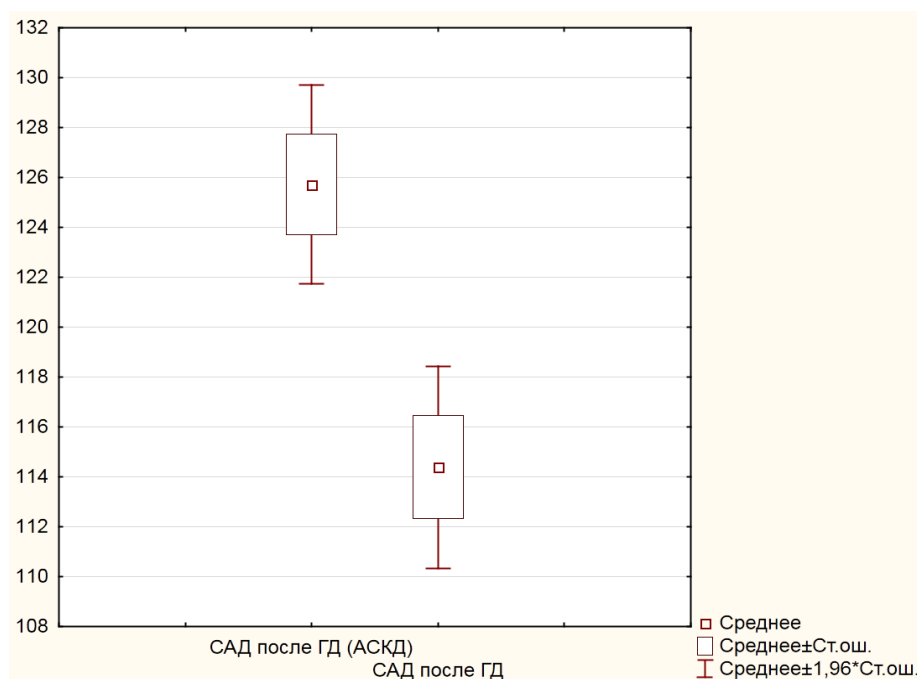
Примечание: АД измерялось в 8 процедурах гемодиализа (4 процедуры с применением АСКД, 4 процедуры со стандартным подходом к контролю АД)

Рисунок 3.15 – Средние значения уровня преддиализного ДАД у больных с ХБП 5 Д третьего исследования по данным измерения АД автоматизированным и стандартным способами

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 число 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.

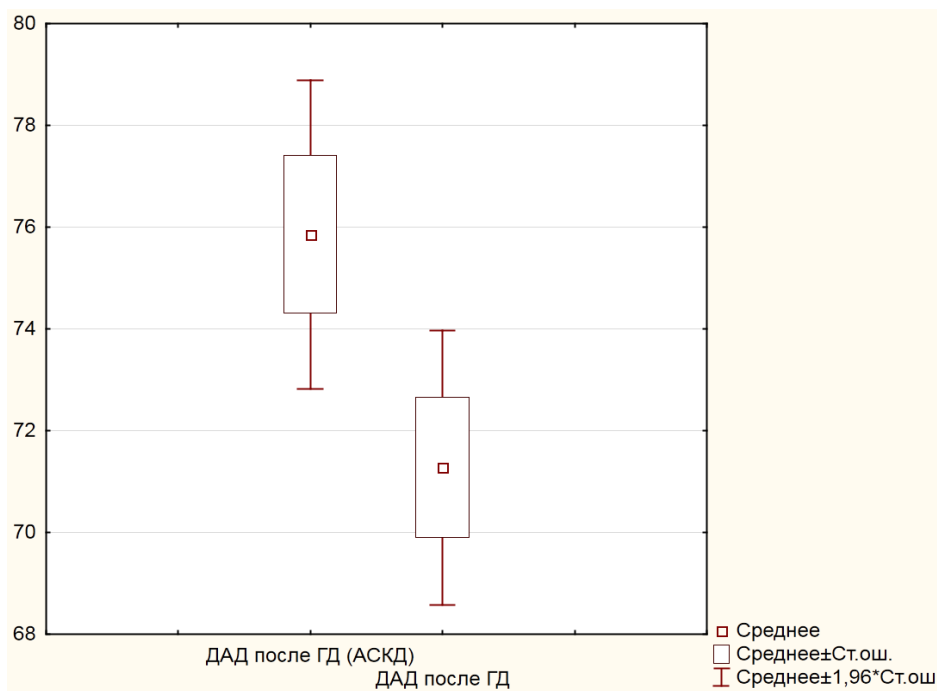
Данные об уровнях постдиализного АД различались: при применении АСКД средние значения АД были выше, чем при стандартном подходе (рисунок 3.16).



Примечание: АД измерялось в 8 процедурах гемодиализа (4 процедуры с применением АСКД, 4 процедуры со стандартным подходом к контролю АД)

Рисунок 3.16 – Средние значения уровня постдиализного САД у больных третьего исследования по данным измерения АД автоматизированным и стандартным способами

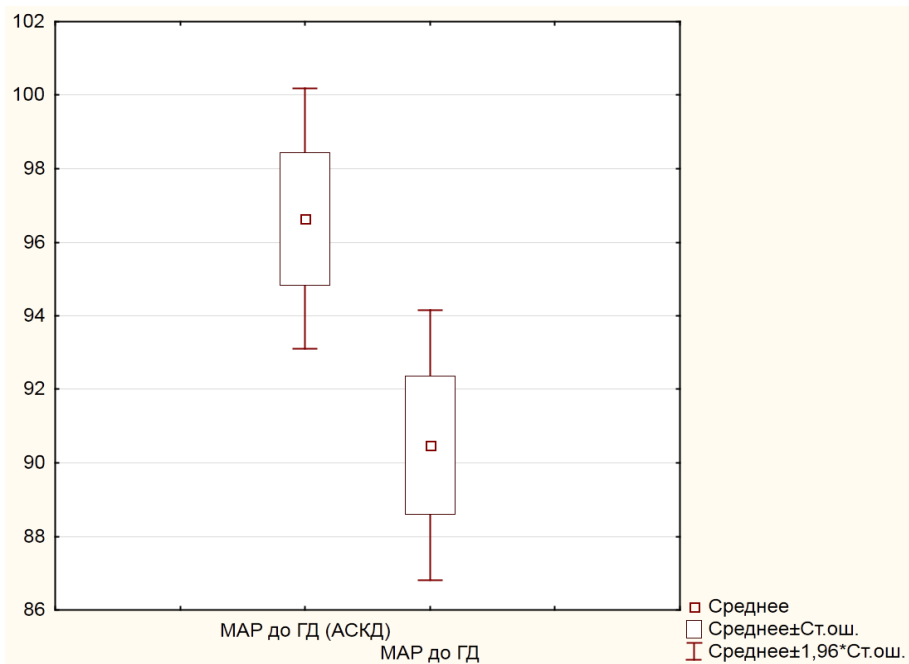
Уровень САД составил  $125,7 \pm 24$  и  $114,3 \pm 24,4$  мм рт. ст. соответственно ( $P=0,002$ ). Повышение постдиализных значений САД позволяло больным достичь лучшего общего самочувствия после ГД и в междиализный промежуток. В частности, уменьшилось количество жалоб на слабость, был достигнут лучший контроль АД пациентов дома, что благоприятно повлияло на качество жизни – у 23% из них уменьшалось количество жалоб на слабость, головокружение, еще у 29% имела место более редкая дестабилизация АД. Уровни постдиализного ДАД (рисунок 3.17) составили соответственно  $75,9 \pm 18,3$  и  $71,2 \pm 16,3$  мм рт. ст. ( $P=0,006$ ).



Примечание: АД измерялось в 8 процедурах гемодиализа (4 процедуры с применением АСКД, 4 процедуры со стандартным подходом к контролю АД)

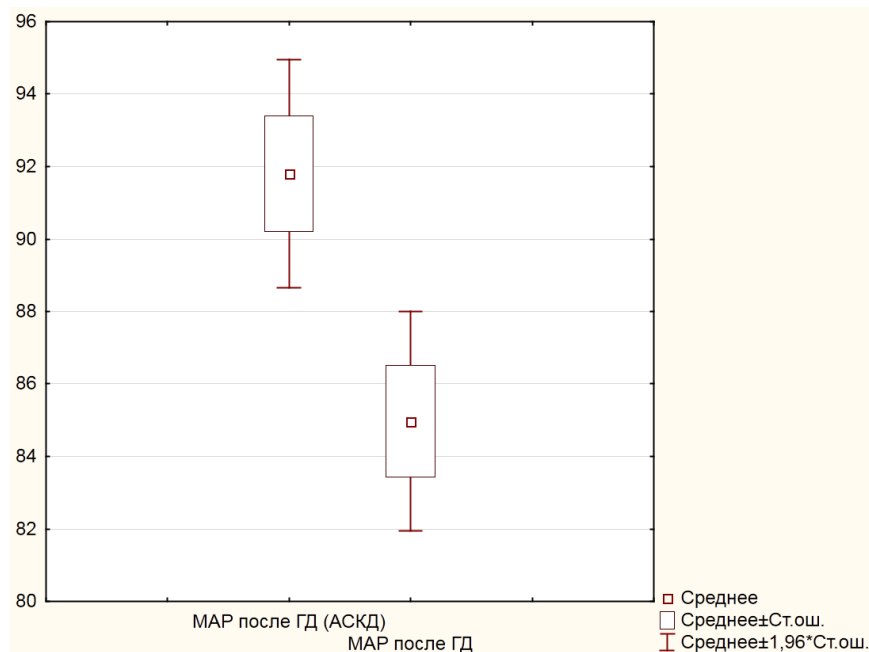
Рисунок 3.17 – Средние значения уровня постдиализного ДАД у больных третьего исследования по данным измерения АД автоматизированным и стандартным способами

Детальное сравнение уровней МАР до и после процедуры ГД дало сходные результаты. При применении алгоритма контроля скорости УФ среднее преддиализное значение МАР (рисунок 3.18) 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 (рисунок 3.19) составило  $91,8 \pm 18,9$  мм рт. ст. против  $84,9 \pm 18,2$  мм рт. ст. ( $P=0,001$ ).



Примечание: АД измерялось в 8 процедурах гемодиализа (4 процедуры с применением АСКД, 4 процедуры со стандартным подходом к контролю АД)

Рисунок 3.18 – Средние значения уровня преддиализного МАР у больных третьего исследования по данным измерения АД автоматизированным и стандартным способами

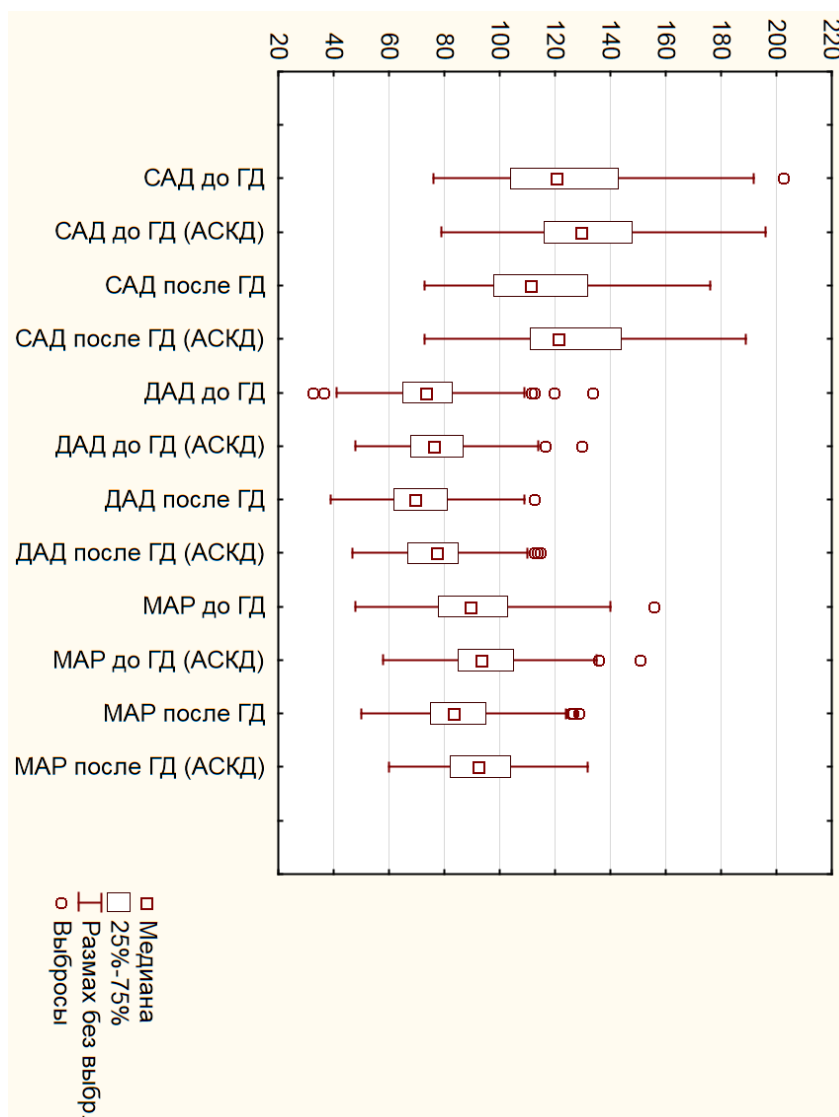


Примечание: АД измерялось в 8 процедурах гемодиализа (4 процедуры с применением АСКД, 4 процедуры со стандартным подходом к контролю АД)

Рисунок 3.19 – Средние значения уровня постдиализного МАР у больных третьего исследования по данным измерения АД автоматизированным и стандартным способами

### 3.4.2 Анализ результативности двух подходов к контролю и коррекции АД у пациентов, находящихся на программном гемодиализе – стандартного и с применением блока АСКД

Рисунок 3.20 в сравнительном аспекте демонстрирует результаты обоих подходов к оценке средних значений пред- и постдиализного САД и ДАД. В данном случае при построении графика использовалась диаграмма размаха с расчетом медианы.



Примечание: АД измерялось в 8 процедурах гемодиализа (4 процедуры с применением АСКД, 4 процедуры со стандартным подходом к контролю АД)

Рисунок 3.20 – Сравнительный анализ результатов данных пред- и постдиализных значений АД у больных третьего исследования при применении двух подходов к диагностике и коррекции синдиализной гипотензии

Сравнение имело статистическую значимость  $P < 0,05$  (использовался критерий Краскела-Уоллиса). На графике крайние значения АД, выбивающиеся за пределы общей выборки, обозначены как выбросы. Зафиксирован единичный выброс значения высокого преддиализного САД у пациента со злокачественной гипертензией (при этом у него же была склонность к интрадиализной гипотензии) при стандартном подходе. Обращает на себя внимание отсутствие выбросов в данных преддиализного САД при применении АСКД.

Средние уровни САД, ДАД и МАР до и после проведения процедуры гемодиализа при их оценке стандартным методом и при применении АСКД представлены в таблице 3.7.

Таблица 3.7 – Параметры преддиализного и постдиализного АД при применении двух методов его 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

Значения преддиализного ДАД обнаруживали наибольшее число выбросов как со стороны эпизодов низкого, так и со стороны высокого АД. Исследование данных преддиализного ДАД при применении блока управления УФ показало полное отсутствие выбросов со стороны низкого АД и стабилизацию верхних границ уровней ДАД.

Показательно выглядят данные постдиализного ДАД: при сравнении двух подходов результаты применения АСКД оказались оптимальными с точки зрения профилактики постдиализной гипотензии.

Так, медиана постдиализного ДАД при применении АСКД приближалась к 80 мм рт. ст. При этом отмечались единичные выбросы с повышением ДАД до 108, 110, 111 мм рт. ст., что было связано с гипергидратацией и недостижением

сухого веса. При дальнейшем снижении сухого веса эпизоды повышения постдиализного ДАД регрессировали.

Данные по МАР демонстрировали сходные результаты и отличались стабилизацией средних значений МАР на более высоком уровне как при оценке преддиализных, так и постдиализных показателей при применении блока АСКД, что обеспечивает оптимальное проведение ГД для пациента с ХБП.

Также в большинстве случаев отмечалось уменьшение размаха колебаний значений, что свидетельствует о меньшем разбросе уровней АД и в перспективе дает лучшие результаты ГД.

### 3.4.3 Оценка влияния работы блока АСКД на интрадиализные вариации АД у диализных больных

Проведен анализ интрадиализных вариаций АД – изменений САД и ДАД во время процедуры ГД (рисунок 3.21).

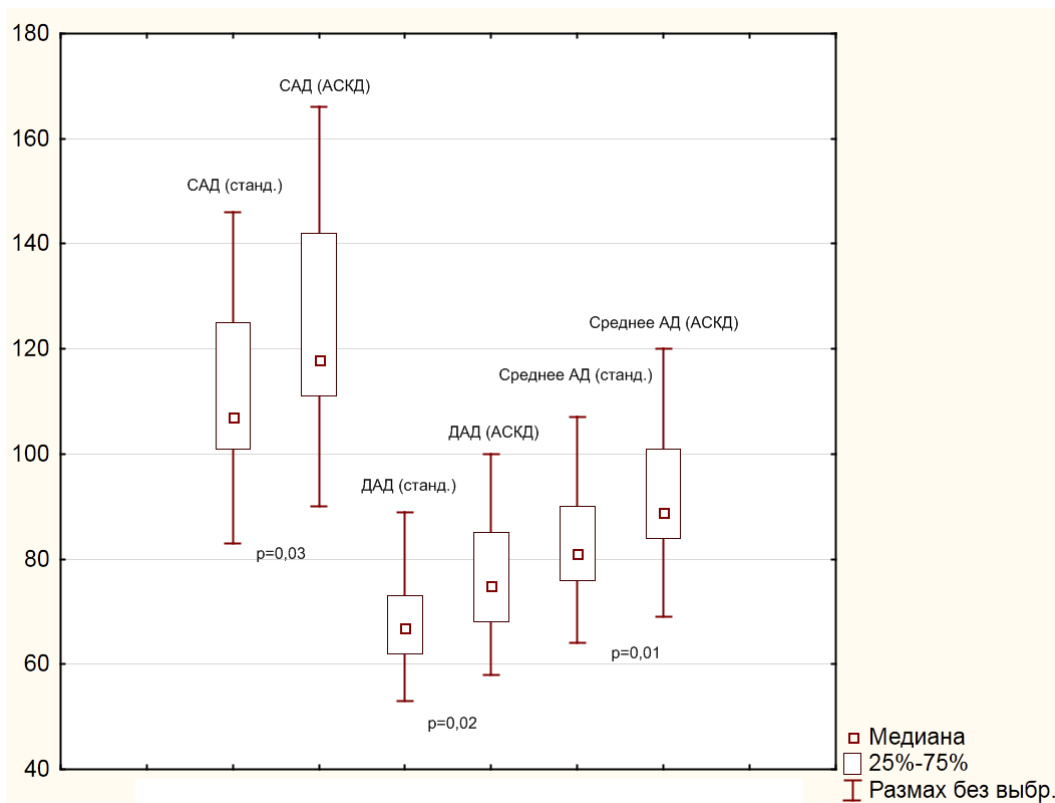


Рисунок 3.21 – Сравнительный анализ интрадиализных вариаций САД, ДАД и МАР при стандартном подходе и при применении алгоритма контроля скорости ультрафильтрации АСКД для коррекции интрадиализной гипотензии



Их сравнением выявлено (рисунок 3.21), 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. ( $P=0,02$ ). При изучении интрадиализных вариаций МАР обнаружена сходная тенденция:  $82,5 \pm 13,9$  и  $91,5 \pm 15,6$  мм рт. ст. ( $P=0,01$ ). Таким образом, применение системы контроля УФ привело к увеличению интрадиализного САД на 11,1%, ДАД – на 10%, а МАР – на 9,83%.

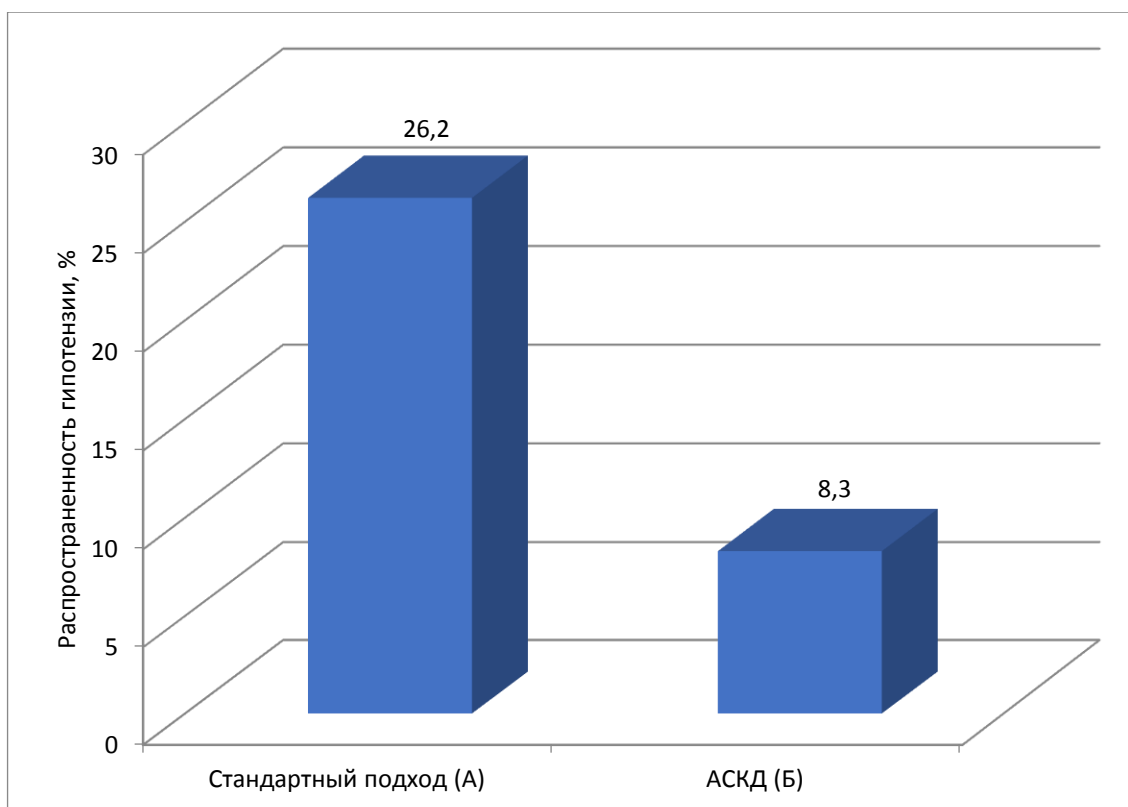
Исследуя частоту возникновения эпизодов ИДГ во время проведения процедур, мы ориентировались как на сами эпизоды, так и на симптомы, связанные с проявлением гипотензии, требующие интервенций гипертонического раствора глюкозы. Введение раствора глюкозы 40% выполнялось для восполнения сосудистого русла 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. Данные нашего третьего исследования показали, что частота эпизодов гипотензии составила 26,2% (211 случаев на 1134 измерения АД) при применении консервативного подхода без дополнительных способов контроля скорости УФ (рисунок 3.22).

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.

#### **3.4.4 Оценка влияния применения блока АСКД на скорость ультрафильтрации**

Исследуя скорость УФ у больных, включенных в третье исследование, мы сравнили значения этого показателя у больных, получавших лечение ГД с помощью двух подходов к профилактике гипотензии. Скорость УФ была рассчитана как отношение объема УФ к массе тела пациента ко времени в часах (мл/кг/ч). При сравнении значимых различий не выявлено, и средняя скорость УФ состави-

ла 8,2 мл/кг/ч при стандартном подходе сравнительно с 7,9 мл/кг/ч при применении алгоритма АСКД ( $P=0,567$ ).



Примечание: А – стандартный подход: распространенность гипотензии 26,2 %, выполнено 86 интервенций гипертонического раствора глюкозы. Б – подход с применением АСКД: распространенность гипотензии 8,3 %, выполнено 27 интервенций гипертонического раствора глюкозы. Снижение распространенности гипотензии составило 20,33%, сокращение интервенций раствора глюкозы составило 54,5%

Рисунок 3.22 – Частота эпизодов интрадиализной гипотензии при использовании двух подходов профилактики и коррекции эпизодов гипотензии

### 3.4.5 Влияние применения блока АСКД на другие параметры у пациентов при проведении сеанса ГД

Среднее время процедуры гемодиализа при применении алгоритма контроля скорости УФ увеличилось незначительно – на 3 минуты, что не повлекло значительного увеличения индекса  $eKT/V$ . При этом отмечалось снижение показателей содержания фосфатов в биохимическом анализе крови пациентов с ХБП. Применение алгоритма контроля скорости УФ способствовало тому, что уровень

фосфора в крови снизился и достиг референсных значений для больных, находящихся на программном ГД (неорганический фосфор 0,74-1,79 ммоль/л), составив соответственно 1,8 ммоль/л против 1,5 ммоль/л, однако данные не достигли статистической значимости ( $P=0,07$ ), возможно в связи с малым числом больных, включенных в третье исследование.

Использование алгоритма контроля скорости УФ при проведении процедуры ГД, как было продемонстрировано на рисунке 3.21, обеспечило снижение потребности в интервенциях гипертонического раствора глюкозы для коррекции эпизодов гипотензии и осложнений ГД, таких как судороги в мышцах, головокружение. Так, при стандартном подходе к контролю АД больным, включенным в третье исследование, таких интервенций потребовалось 86, тогда как при применении АСКД – всего 27 ( $P=0,000$ ).

Согласно приведенным данным, АСКД способствует оптимизации программы гемодиализа и персонализации подхода к каждому больному. Значимо снизилось число эпизодов гипотензии, уменьшилась частота интервенций гипертоническими растворами, направленных на стабилизацию АД. При применении алгоритма контроля скорости УФ риск осложнения ИДГ снизился на 20,33%.

## ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Заместительная почечная терапия и, гемодиализ в частности, пришли в современную медицину не только для поддержания жизни больных с терминальными стадиями ХБП, но и для обеспечения приемлемого качества их жизни (Горин А.А. и др., 2001; Земченков А.Ю., 2006; 2009; Крылова М.И. и др., 2010). Несмотря на то, что процедура ГД постоянно совершенствуется, по-прежнему остаются трудности при проведении ЗПТ, такие как достижение адекватного гемодиализа, поддержание стабильного АД, поддержания качества жизни у диализных больных (Земченков А.Ю., 2001; Шаманский М.Б. и др., 2009).

Возможности современных аппаратных решений в диализной терапии на сегодняшний день демонстрируют эффективность инновационных подходов, вносящих вклад в оптимизацию и улучшение диализной программы. Тщательный мониторинг и отслеживание эффективности каждой процедуры ГД позволяет выявить несоответствие полученной и назначенной дозы диализа, на ранних этапах диагностировать проблемы с сосудистым доступом и исключить ошибки медицинского персонала и лабораторного сопровождения. Все это говорит в пользу массового применения и внедрения в клиническую практику методов для интрадиализного контроля эффективности ГД.

Оценка каждого сеанса с помощью системы онлайн-мониторирования помогает обеспечить адекватность лечения, что уже было подтверждено в работах F. Uhlin et al. (2003), S.H. Lambie et al. (2004). Самым распространенным методом оценки эффективности процедур ГД сегодня остается индекс КТ/V. Свою эффективность также показала система мониторинга АД с функцией контроля скорости УФ.

В данной работе проведена клиническая оценка использования устройства, определяющего эффективность ГД с помощью ультрафиолетовой спектрофотометрии – блока Adimea (Б. Браун, Германия).

Работа онлайн-монитора основана на поглощаемом луче света, проходящем через поток крови к датчику плотности удаляемых токсинов. В ходе процедуры ГД количество мочевины в крови пациента снижается, изменяя пучок света. Таким образом, блок Adimea определяет достигнутый индекс КТ/V (Depner T.A. et al., 1996). При этом аппарат создает возможность расчета международных стандартных индексов адекватности диализа ( $spKT/V$ ,  $eKT/V$ , URR). Поскольку определение индекса  $eKT/V$  происходит непрерывно и отслеживается любое изменение клиренса, связанное с изменением скорости потока крови, снижением эффективности диализатора, обеспеченный показатель  $eKT/V$  определяется за каждый сеанс ГД.

Научной гипотезой, лежащей в основе настоящего исследования, имеющего практическую направленность, явилась идея об индивидуализации программы ГД для конкретного диализного больного путем максимального использования аппаратных возможностей современного оборудования для проведения ЗПТ. Возможность снижения частоты возникновения и тяжести эпизодов ИДГ была ассоциирована с распространенностью ИДГ при проведении процедур ГД, что уже было отражено в работе J.R. Pirkle et al. (2017), проводивших исследование 123 пациентов. В частности, применение такой опции, как компьютерный алгоритм управления УФ (АСКД), установленный в аппарат «искусственная почка Б. Браун Диалог + Эволюшн» в ходе процедуры ГД, позволяет осуществлять мониторинг АД в динамике и профилирование скорости УФ. Это дает возможность профилировать синдиализную гипотензию как самое частое осложнение сеансов ГД, которое сопровождает около трети всех процедур (Даугирдас Д.Т. и др., 2003) и в 17,8% случаев требует медицинского вмешательства (Chang T.I., 2011).

Для оптимизации программ ГД на современном этапе необходимо обеспечить все диализные аппараты «искусственная почка» блоками онлайн-мониторирования дозы диализа и компьютерным алгоритмом контроля скорости УФ, этому практическому выводу мы и старались дать научное обоснование.

На первом этапе мы сравнили данные, рассчитанные при помощи блока Adimea, с результатами, полученными по пробам крови у группы больных. Была

сформирована клиническая когорта из 100 пациентов, в которой предполагалось получить широкий диапазон значений индекса  $eKT/V$  – от низких до высоких. В ходе сеансов ГД проводилось сравнение показателей. Средние значения индекса  $eKT/V$ , определенные блоком Adimea, оказались незначительно выше показателя, полученного стандартным лабораторным методом.

При проведении корреляционно-регрессионного анализа мы установили сильную положительную корреляцию между результатами индекса  $eKT/V$ , определенного по анализам крови и по блоку онлайн-мониторирования дозы диализа. Эта закономерность в целом соответствует ранее опубликованным данным (Земченков Г.А. и др., 2015)

На следующем этапе исследований мы провели уточнение соответствия достигнутой дозы диализа принятым минимальным значениям. При этом имела место высокая доля пациентов с достигнутым минимальным значением  $eKT/V$  – средние значения за 12 месяцев достигли целевых у 96 пациентов из 100, что соответствует рекомендациям Российского диализного общества. В них отмечено, что лучшей характеристикой работы отделения, осуществляющего ГД, является не средняя доза диализа, а доля пациентов, превысивших минимально приемлемую, причем в программах оценки качества помощи такой долей называют 85% (Андрусев А.М. и др., 2015)

Нами было установлено, что среди множества факторов, потенциально оказывающих влияние на достижение адекватной дозы диализа, таких как диализный стаж, индекс массы тела, пред- и постдиализные значения АД, уровни гемоглобина, ферритина, насыщения трансферрина, альбумина, креатинина, объема и скорости УФ, единственно значимым являлась скорость УФ. Этот факт находил отражение в исследовании H.F. Williams et al. (2007). Авторы снижали кровотоки на четверть каждую третью процедуру ГД и получили уменьшение средних значений индекса  $eKT/V$  на 18% при классическом методе определения эффективности по пробам крови и на 17% от исходного уровня – при применении онлайн-метода спектроскопии. Исследования V. Wizemann (2001) выявили, что при увеличении скорости потока крови с 300 до 500 мл/мин клиренс по мочеvine увеличивается

на 40%, а клиренс по бета-2-микроглобулину – на 16%. При более детальном анализе данных  $eKT/V$  были получены доказательства вариабельности индекса у одних и тех же больных от процедуры к процедуре. При этом отмечались случаи как недостижения минимальной дозы диализа, так и удовлетворительные показатели с одной и той же скоростью кровотока, что может свидетельствовать о влиянии косвенных факторов, не оказывающих прямого воздействия на эффективность диализа и не достигших статистической значимости.

В частности, вес пациента доказательно не влиял на данные индекса  $eKT/V$ , но по нашим данным, у пациентов с малой массой тела средний уровень индекса был выше, чем у больных с большим весом при тех же условиях. Если рассматривать больных с большой массой тела (свыше 90 кг), увеличение скорости кровотока до 400 мл/мин порой не позволяло достигнуть целевых значений диализа за 4-х часовую процедуру. Таким образом, у пациентов с большой массой тела труднее достигнуть целевых значений дозы ГД за 4 часа при трехразовой процедуре ГД в неделю. У таких больных оптимальным решением будет либо увеличение диализного времени до 4,5-5 часов либо увеличение числа процедур в неделю. Исследование J. Daugirdas (2013) подтверждает рациональность увеличения диализного времени: было показано, что у группы пациентов со средним временем процедуры в 201 минуту смертность была выше на 26% по сравнению с группой с продолжительностью ГД в 240 минут.

Имеются данные о влиянии УФ на обеспеченную дозу диализа (Sternby J., 2018), что идет вразрез с полученными результатами. Данный факт может объясняться тем, что в нашем исследовании больные не имели крайне высоких значений объема УФ, и в процентном соотношении объем УФ не превышал 5% от массы тела.

Также в качестве одной из возможных причин неудовлетворительной дозы ГД рассматривается недостаточная площадь поверхности диализатора. У больных с большой массой тела при недостижении целевых значений индекса  $eKT/V$  применялся диализатор с большей площадью.

При этом все диализаторы были высокопроницаемы для реализации общепринятой концепции о необходимости удаления средних и крупных молекул (инсулин, инулин, бета-2-микроглобулин), а не только малых (мочевина) молекул (Vanholder R. et al., 2003). Тем не менее увеличение проницаемости диализной мембраны не дает значительного прироста к индексу  $eKT/V$ .

Однако при применении блока ультрафиолетовой спектрофотометрии возникали ошибки. Источником ошибок при использовании данного метода может являться то, что при снижении эффективной дозы ГД по причине снижения кровотока или образования тромбов в диализаторе снижается уровень мочевины в диализате и увеличивается наклон кривой. Блок АСКД рассматривает данный факт как увеличение клиренса, и график снижения уровня растворенных веществ в отработанном диализате принимает ломаный вид (Zemchenkov G.A. et al., 2015). В этом случае нельзя опираться на эти результаты. В будущем ожидается оптимизация алгоритма с целью ликвидации подобных ошибок. В нашем исследовании доля подобных искажений достигла 0,3% от всех случаев измерения и значимо не повлияла на общий результат сравнения данных  $eKT/V$ , полученных фотометрическим и биохимическим методами. Следует учесть, что данная доля ничтожно мала по сравнению с ошибками персонала и лабораторной погрешностью при классическом определении дозы ГД.

Стабильность АД является важнейшим фактором при проведении сеансов ГД, так как гипотензия является самым частым осложнением процедур. Был проведен анализ влияния синдиализной гипотензии и вариаций интрадиализного АД на клинические исходы.

Влияние разнонаправленных вариаций АД на выживаемость пациентов ГД на сегодняшний день является актуальной клинической проблемой и ей посвящено множество публикаций. В систематическом обзоре, охватывающем публикации с 1980 по 2015 год, проанализировано 2783 публикации в рецензируемых журналах по этой проблеме, и только 23 из них признаны соответствующими критериям отбора (Khan A. et al., 2016).



Выраженные изменения гемодинамики, особенно происходящие в ходе процедуры ГД, оказывают негативное влияние на клинические исходы (Тренина О.А. и др., 2005).

Гипертензия у больных ХБП, находящихся на программном ГД, вносит вклад в ускоренное развитие атеросклероза, гипертрофию миокарда левого желудочка (ГМЛЖ), высокую частоту кардиоваскулярных событий, включая смерть (Ляшенко О.А. и др., 2011; Salem M.M. et al., 1996; Sinha, A.D. et al., 2009).

Гипотензия в ходе сеанса диализа ухудшает переносимость процедуры, нередко требует неотложных мер для коррекции уровня АД, что приводит к невыполнению диализной программы и часто отражается на качестве лечения в целом (Assimon M.M. et al., 2016). Противоречивая гипотеза «обратной эпидемиологии» у пациентов на диализе, выдвинутая К. Kalantar-Zadeh (2003), хотя и не доказала наличия причинно-следственной связи повышенного АД и лучшей выживаемости больных, тем не менее оказала определенное влияние на рекомендованные целевые значения АД у диализных пациентов.

Настоящее исследование посвящено изучению влияния гипер- и гипотензии на клинические исходы у больных ХБП. Мы провели анализ большого массива данных пациентов за весь период наблюдения из медицинской информационной системы и делали выводы на основании индивидуальных данных об уровне АД пациентов, включенных во второе исследование. В нашей работе нам удалось продемонстрировать не только ухудшение выживаемости больных ХБП при преддиализной АГ, но также и при низком уровне преддиализного ДАД. Низкий уровень постдиализного САД также оказывал значимое влияние на выживаемость пациентов.

Результаты нашей работы в этой ее части во многом соотносятся с данными литературы. Так, в работе J. Inrig (2009) у 1748 пациентов измерялось пред- и постдиализное АД, а также их вариации во время процедур ГД. Было показано возрастание риска смерти при увеличении уровня интрадиализного САД на 10 мм рт. ст. Эти данные в целом совпадают с результатами нашего исследования. Однако исследование отметило снижение риска смерти у больных с высоким уровнем

преддиализного САД, что частично расходится с нашими данными. Возможно, это объясняется различным составом больных – в цитируемых исследованиях J. Inrig (2009) и К. Калантар-Заде (2003) пациенты были старше, имели большую частоту сахарного диабета и сердечной недостаточности.

В японском обсервационном исследовании было рассмотрено влияние интрадиализной гипотензии у 1244 пациентов на протяжении 2-х лет и показано ухудшение выживаемости диализных пациентов при падении интрадиализного САД свыше 40 мм рт. ст., а также повышение смертности при низком уровне постдиализного САД (Shoji T. et al., 2004). Это в целом совпадает с нашими данными, хотя конкретные пороговые значения САД в этом исследовании (120-129 мм рт. ст.), влияющие на риск смерти, незначительно отличались от наших данных (70-125,9 мм рт. ст.).

При анализе влияния уровня АД на выживаемость, по данным Регистра Российского диализного общества, установлено, что только уровень САД, превышающий 180 мм рт. ст. и ДАД ниже 60 мм рт. ст. статистически значимо связаны с повышением риска смерти (Бикбов Б.Т. и др., 2008). Следует принять во внимание, что в этой работе оценивалось влияние единственного значения АД, зафиксированного к началу диализной терапии. В нашем же наблюдении анализ выживаемости проведен не только в зависимости от исходных значений АД, но и от его вариаций в ходе процедуры.

Нами также была проанализирована возможная взаимосвязь скорости УФ и вариаций АД в ходе процедуры ГД. При этом больные были разделены на группы в зависимости от темпов УФ, и для каждой группы границы АД были сопоставлены с темпами УФ. Как известно из данных литературы, смертность начинает расти при превышении темпов УФ на уровне 10 мл/кг/ч и существенно возрастает при превышении уровня 13 мл/кг/ч. Корреляционный анализ и межгрупповое сравнение продемонстрировали взаимосвязь высоких темпов УФ со снижением САД к концу процедуры, что является прогностически неблагоприятным признаком и в целом согласуется со сведениями из литературы (Movilli E. et al., 2007; Assimon M.M. et al., 2015; Assimon M.M. et al., 2016).

В заключительной части работы был изучен и применен современный подход к диагностике и коррекции ИДГ, его влияние на переносимость процедуры и роль в выполнении программы ГД. На сегодняшний день ИДГ является актуальной проблемой, которой посвящено большое количество публикаций в литературе (Shoji T. et al., 2004; Chang T.I. et al., 2011).

В свете имеющихся данных можно заключить, что сильные вариации АД во время сеанса ГД оказывают негативное влияние на клинические исходы. При этом возникновение эпизодов гипотензии во время процедуры диализа, особенно неоднократное и протекающее тяжело (снижение САД до 30 мм рт. ст. и более), является не менее грозным осложнением. Оно не только ухудшает переносимость ГД пациентами, но и требует вмешательства медицинского персонала (отключение УФ, проведение интервенций гиперосмолярного раствора глюкозы, инфузии физиологического раствора, прерывание процедуры). Все это негативно отражается как на качестве лечения в целом, так и влияет на увеличение частоты сердечно-сосудистых событий, включая смерть. При этом ИДГ ассоциирована с повторными эпизодами ишемии и нарушениями локальной сократимости миокарда, что ведет к его фиброзу и развитию сердечной недостаточности (Burton J.O. et al., 2009). Подобные ситуации усугубляют вариационные сдвиги АД как в большую, так и в меньшую сторону, а также приводят к расширению границ регистрации уровня АД у пациентов с высокой скоростью УФ с ростом риска осложнений (Flythe J.E. et al., 2013).

В своем исследовании мы изучили вопросы распространения, предупреждения и коррекции интрадиализной гипотензии. С этой целью мы провели анализ состояния 35 пациентов с ХБП, у которых были зафиксированы индивидуальные данные АД в медицинской информационной системе Nexadia. Это позволило провести сравнение стандартного подхода к профилактике и коррекции ИДГ и применения компьютерного алгоритма управления скоростью УФ, метода коррекции «сухого веса» для достижения целевого уровня АД.

В нашей работе нам удалось продемонстрировать не только преимущество АСКД в профилактике ИДГ, непосредственно регулирующего скорость УФ. В

частности, одним из дополнительных эффектов снижения распространенности ИДГ стало снижение числа потребности в интервенциях гиперосмолярного раствора глюкозы для коррекции эпизода ИДГ, что снизило нагрузку на медицинский персонал. Вопреки ожиданиям, уровень  $eKT/V$  в исследуемых группах значительно не отличался.

При этом средний уровень фосфатов у пациентов, получающих лечение с применением компьютерного алгоритма, находился в границах референсных значений, в отличие от больных, получающих процедуру по стандартной технологии. Это может быть связано с увеличением эффективного диализного времени. Целевой уровень неорганического фосфора в сыворотке крови диализного больного является важнейшим параметром, влияющим на отдаленные минерало-костные осложнения, что делает его достижение одной из составляющих адекватности диализного лечения.

Результаты нашей работы в этой части во многом совпадают с данными литературы. В частности, с приведенными А.А. Waheed et al. (2013) фактами прямой связи длительности диализа со снижением уровня фосфатов. При этом показательно, что в нашей работе скорость УФ значимо не различалась у больных, получающих ГД с применением АСКД и без него. Причем распространённость ИДГ была ниже у больных с применением АСКД. Уровни САД, ДАД и среднего АД были в среднем также выше при применении системы автоматического контроля скорости УФ. Это может объясняться особенностями работы АСКД: алгоритм постоянно производит мониторинг АД и имеет возможность немедленно реагировать на малейшие тенденции к гипотензии, корректируя скорость УФ на короткий промежуток времени. Тем самым, не оказывая значительного влияния на средние показатели в целом, метод позволяет предупредить эпизод ИДГ. При стандартном же подходе скорость УФ была постоянна на протяжении всей процедуры, а при применении АСКД большая скорость УФ преимущественно устанавливалась компьютерным алгоритмом в первую треть сеанса ГД, что улучшало стабильность АД, но не приводило к значительным изменениям в среднем темпе УФ.

В исследовании SPRINT (2016) на протяжении 6 лет исследовалось влияние интенсивного контроля АД более чем у 9000 американских пациентов на преддиализной стадии ХБП (фактически среднее время наблюдения составило 3,26 лет, исследование было прервано по причине значимо более низкого риска наступления первичной конечной точки в группе САД <120 мм рт. ст.). Показано, что у пациентов с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний при снижении уровня САД до 120 мм рт. ст. и менее можно достичь достоверно более низкой частоты сердечно-сосудистых событий и общей смертности. В группе больных с уровнем САД 120 мм рт. ст. интенсивный мониторинг АД позволял на 27% снизить общую смертность и на 43% – риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, при этом отмечалась более высокая частота нежелательных явлений, таких как гипотензия, обмороки, острое повреждение почек или почечная недостаточность. Полученные нами данные (при применении АСКД постдиализное САД  $125,7 \pm 24$  мм рт. ст.) были близки к целевым результатам исследования, свидетельствуя о снижении кардиоваскулярного риска для этих больных, что особенно актуально для диализной популяции пациентов. В нашем исследовании у больных со стандартным подходом к коррекции и профилактике ИДГ, постдиализное САД составило  $114,6 \pm 24,5$  мм рт. ст. Это провоцирует кардио-васкулярную смертность и повышает риск гипотензии. Принимая во внимание снижение распространенности ИДГ с 26,2% (211 случаев на 1134 измерения АД) до 8,3% (387 случаев на 4972 измерения АД) при применении АСКД, можно говорить об улучшении клинического результата. Наши данные близки к результатам исследования, анализировавшего деятельность 15 диализных центров в Италии и продемонстрировавшего снижение распространенности ИДГ на 25% (Khan A. et al., 2016). Это тем более показательно, что изучение проблемы нами проводилось в условиях реальной клинической практики и отсутствии селекции пациентов при включении в исследование (кроме склонности к гипотензии).

Перспективы дальнейшей разработки темы лежат в области изучения оптимизации гемодиализной программы, преимуществ ежедиализного непрерывного онлайн-мониторирования дозы диализа. Кроме того, изучение распространенных

осложнений сеансов гемодиализа, а конкретно, интрадиализной гипотензии, ее негативного влияния на переносимость сеансов, выживаемость больных и общего качества лечения имеет большое значение. Поиск новых эффективных методов в диагностике и коррекции интрадиализной гипотензии лежит в персонификации подходов к больному, что уже было апробировано в настоящей работе с помощью аппаратных решений, и требует дальнейшего более широкого внедрения в практику.

## 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 персонализации 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  $KT/V$  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 междудиализным приростом жидкости, с необходимостью в значительных объемах ультрафильтрации оптимально проведение гемодиализа на аппаратах с компьютерным алгоритмом управления скоростью ультрафильтрации.

**СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ**

АВФ – артериовенозная фистула

АД – артериальное давление

АСКД – автоматическая система контроля давления

ГД – гемодиализ

ГМЛЖ – гипертрофия миокарда левого желудочка

ДАД – диастолическое артериальное давление

ЗПТ – заместительная почечная терапия

ИДГ – интрадиализная гипотензия

МАР – среднее артериальное давление

НИАД – неинвазивное измерение артериального давления

ПАПД – постоянный амбулаторный перитонеальный диализ

ПД – перитонеальный диализ

САД – систолическое артериальное давление

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

УФ – ультрафильтрация

ХБП – хроническая болезнь почек

ЦВК – центральный венозный катетер

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. АА амилоидоз как междисциплинарная проблема – три случая редких заболеваний, осложнившихся системным АА амилоидозом / Е.В. Захарова, В.В. Бедин, Е.В. Шутов [и др.]. – Текст : непосредственный // Нефрология и диализ. – 2018. – Т. 20, № 3. – С. 295-311.
2. Алгоритмы лечения вторичного гиперпаратиреоза у пациентов с ХБП 5Д стадии / Г.В. Волгина, Н.А. Михайлова, Е.В. Шутов [и др.]. – Текст : непосредственный // Клиническая нефрология. – 2017. – № 4. – С. 21-24.
3. Артериальная гипотензия у пациентов с терминальной стадией хронической почечной недостаточности во время программного гемодиализа / А.П. Ильин, В.Ф. Богоявленский, Р.М. Газизов [и др.]. – Текст : непосредственный // Казанский медицинский журнал. – 2002. – Т. 83, № 1. – С. 44-47.
4. Басиладзе, И.В. Достоверность определения показателя Kt/V по ионному диализансу в ходе диализа / И.В. Басиладзе, Я.Л. Поз, А.Г. Строков. – Текст : непосредственный // Нефрология и диализ. – 2003. – Т. 5, № 2. – С. 141-144.
5. Бикбов, Б.Т. Факторы риска смерти больных, впервые начинающих лечение гемодиализом (по данным Регистра Российского диализного общества) / Б.Т. Бикбов, Н.А. Томилина. – Текст : непосредственный // Нефрология и диализ. – 2008. – Т. 10, № 1. – С. 35-43.
6. Бородулина, Е.О. Вариабельность артериального давления и гипертрофия левого желудочка у больных на гемодиализе / Е.О. Бородулина, А.М. Шутов, В.А. Серов. – Текст : непосредственный // Нефрология и диализ. – 2018. – Т. 20, № 1. – С. 56-63.
7. Бородулина, Е.О. Связь между параметрами артериального давления и хронической сердечной недостаточностью у больных на гемодиализе / Е.О. Бородулина, А.М. Шутов. – Текст : непосредственный // Клиническая нефрология. – 2018. – №1. – С. 20-25.

8. Даугирдас, Д.Т. Руководство по диализу / Д.Т. Даугирдас, П.Д. Блейк, С.И. Тодд; перевод с английского. – 3-е изд. – Тверь: Триада, 2003. – 744 с. – Текст : непосредственный.
9. Диагностика и лечение артериальной гипертензии при хронической болезни почек / И.М. Кутырина, М.Ю. Швецов, В.В. Фомин [и др.]. – Текст : непосредственный // Клиническая нефрология. – 2015. – № 4. – С. 4-29.
10. Динамика отдельных ключевых индикаторов адекватности гемодиализа после внедрения медицинской информационной системы / М.Б. Шаманский, Н.Б. Найговзина, В.Ю. Шило [и др.]. – Текст : непосредственный // Нефрология и диализ. – 2009. – Т. 11, № 4. – С. 357.
11. Заместительная терапия терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации в 2010-2015 гг. Отчет по данным Общероссийского Регистра заместительной почечной терапии Российского диализного общества / Н.А. Томилина, А.М. Андрусев, Н.Г. Перегудова [и др.]. – Текст : непосредственный // Нефрология и диализ. – 2017. – Т. 19, № 4. – С. 2-94.
12. Земченков, А.Ю. Адекватность диализа. Классический подход / А.Ю. Земченков. – Текст : непосредственный // Нефрология и диализ. – 2001. – Т. 3, № 1. – С. 4-20.
13. Земченков, А.Ю. Пути улучшения качества жизни больных на диализе / А.Ю. Земченков. – Текст : непосредственный // Медицина. – 2006. – № 4. – С. 108-115.
14. Кардиоренальный синдром у больных на заместительной почечной терапии (обзор литературы) / Е.В. Шутов, А.Ю. Николаев, Н.Н. Филатова [и др.]. – Текст : непосредственный // Нефрология и диализ. – 2018. – Т.20, №3. – С. 262-273.
15. Карпунин, С.А. Ремоделирование сердца и легочная гипертензия у больных, получающих лечение гемодиализом / С.А. Карпунин, Е.О. Бородулина, А.М. Шутов [и др.]. – Текст : непосредственный // Нефрология и диализ. – 2016. – Т. 18, №1. – С. 62-68.

16. Классические и online методы измерения Kt/V: сопоставления и надежность / Г.А. Земченков, А.Б. Сабодаш, Н.С. Казанцева [и др.]. – Текст : непосредственный // Нефрология и диализ. – 2015. – Т. 17, № 2. – С. 173-184.

17. Клинические рекомендации по лечению пациентов с хронической болезнью почек 5 стадии (ХБП 5) методом гемодиализа (гемодиафльтрации) Текст : непосредственный / А.Г. Строков, К.Я. Гуревич, А.П. Ильин [и др.] // Нефрология. – 2017. – Т. 21, № 3. – С. 92-111.

18. Клинические Практические Рекомендации KDIGO 2012 по Диагностике и Лечению Хронической Болезни Почек / Р.В. Билоус, Х. Ванг, В. Христорфер [и др.]. – Текст : непосредственный // Нефрология и диализ. – 2017. – Т. 19, № 1. – С. 33-52.

19. Комплексный подход к оценке качества жизни больных, находящихся на программном гемодиализе / А.А. Горин, А.Ю. Денисов, В.Ю. Шило [и др.]. – Текст : непосредственный // Нефрология и диализ. – 2001. – Т. 3, № 2. – С. 28-31.

20. Крылова, М.И. Качество жизни у больных с терминальной уреимией на лечении гемодиализом и перитонеальным диализом / М.И. Крылова, В.М. Ермоленко, Е.В. Шутов. – Текст : непосредственный // Нефрология и диализ. – 2010. – Т. 12, № 3. – С. 192-196.

21. Кузьмин, О.Б. Нефропротективная терапия гипертензивных больных с хронической болезнью почек: есть ли в ней место для  $\beta$ -адреноблокаторов третьего поколения и агонистов  $I_1$  имигдазолиновых рецепторов? / О.Б. Кузьмин, М.О. Пугаева, В.В. Жежа. – Текст : непосредственный // Нефрология. – 2006. – Т. 10, № 2. – С. 18-27.

22. Лечение пациентов с хронической болезнью почек 5 стадии (ХБП 5) методами гемодиализа и гемодиафльтрации: клинические рекомендации / А.Г. Строков, К.Я. Гуревич, А.П. Ильин [и др.]. – Текст : непосредственный // Нефрология. – 2017. – Т. 21, № 3. – С. 92-111.

23. Ляшенко, О.А. Клинические, лабораторные и инструментальные характеристики, ассоциированные с артериальной гипертензией у больных, нахо-

дящихся на программном гемодиализе / О.А. Ляшенко, К.Я. Гуревич, А.М. Корнеев. – Текст : непосредственный // Нефрология. – 2011. – Т. 15, № 2. – С. 49-56.

24. Методическое руководство процедуры гемодиализа / гемодильтрации / А.В. Пушкина, А.В. Анашкин, В.Ю. Шило. – Текст : непосредственный // Клиническая нефрология. – 2018. – № 4. – С. 6-19.

25. Моделирование кинетики мочевины на гемодиализе (обзор литературы) / М.Ю. Андрианова, О.В. Короткова, М.В. Палюлина [и др.]. – Текст : непосредственный // Вестник новых медицинских технологий. – 2005. – Т. 12, №1. – С. 134-136.

26. Особенности артериальной гипертензии у пациентов с терминальной хронической почечной недостаточностью в додиализном и диализном периодах / А.В. Суворов, Г.Н. Зубеева, О.А. Суслова [и др.]. – Текст : непосредственный // Медицинский альманах. – 2010. – Т. 13, №4. – С. 249-251.

27. Оценка качества жизни у пациентов на гемо- и перитонеальном диализе с помощью опросника KDQOL-SF™ / А.Ю. Земченков, Р.П. Герасимчук, Т.Г. Костылева [и др.]. – Текст : непосредственный // Нефрология и диализ. – 2009. – Т. 11, № 2. – С. 94-102.

28. Оценка эффективности и безопасности применения один раз в месяц метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтин бета для лечения анемии у больных, получающих диализ / Е.В. Шутов, Г.А. Дюбанова, Л.И. Котова [и др.] – Текст : непосредственный // Нефрология и диализ. – 2014. – Т.16, № 4. – С. 465-471.

29. Распространенность маркеров хронической болезни почек у пациентов с артериальной гипертонией: результаты эпидемиологического исследования хронограф / Ж.Д. Кобалава, С.В. Виллевальде, Н.Х. Багманова [и др.]. – Текст : непосредственный // Российский кардиологический журнал. – 2018. – Т. 154, № 2. – С. 91-101.

30. Рекомендации Российского диализного общества по оценке качества оказания медицинской помощи при подготовке к началу заместительной почечной терапии и проведении лечения диализными методами взрослых пациентов с

ХБП V стадии / А.М. Андрусев, А.Ю. Бевзенко, К.А. Вишнеvский [и др.]. – Текст : непосредственный // Нефрология и диализ. – 2015. – Т. 17, № 1. – С. 10-19.

31. Руководство по диализу / Д. Даугирдас, П. Блейк, Т. Инг; перевод с английского. – 5-е изд. – Тверь: ООО Издательство «Триада», 2019. – С. 36-55. – Текст : непосредственный.

32. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции / С.В. Моисеев, Н.А. Мухин, А.М. Шутов [и др.]. – Текст : непосредственный // Клиническая фармакология и терапия. – 2014. – Т. 23, № 3. – С. 4-27.

33. Смирнов, А.В. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. Национальные рекомендации / А.В. Смирнов. – Санкт-Петербург : Левша, 2012. – 8 с. – Текст : непосредственный.

34. Современные возможности применения фосфат-связывающих препаратов у больных, находящихся на диализе / Е.А. Горелова, Н.Н. Чернышева, О.Н. Котенко [и др.]. – Текст : непосредственный // Клиническая нефрология. – 2017. – № 1. – С. 71-80.

35. Сравнение показателей гемодинамики и эластических свойств сосудов у пациентов на программном гемодиализе (ПГД) и после аллотрансплантации почки (АТП) / О.А. Трoнина, О.А. Эттингер, Г.Е. Гендлин [и др.]. – Текст : непосредственный // Нефрология и диализ. – 2005. – Т. 7, № 3. – С. 343-344.

36. Томилина, Н.А. Заместительная терапия терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации в 1998-2013 гг. / Н.А. Томилина, Б.Т. Бикбов. – Текст : непосредственный // Нефрология и диализ. – 2014. – Т. 16, № 1. – С. 1-10.

37. Транзиторная артериальная гипотензия у больных с хронической сердечной недостаточностью ассоциированной с хронической болезнью почек / В.А. Серов, А.М. Шутов, Д.В. Серова [и др.]. – Текст : непосредственный // Материалы 51-й межрегиональной научно-практической медицинской конференции: «Год

здравоохранения: перспективы развития отрасли». – Ульяновск, 2016. – С. 459-460.

38. Федоров, Д.В. Применение специализированного продукта лечебного питания для коррекции питательного статуса у больных на диализе / Д.В. Федоров, Е.В. Шутов. – Текст : непосредственный // Эффективная фармакотерапия. – 2015. – № 6. – С. 24-28.

39. Хроническая болезнь почек: Основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению / Е.М. Шилов, В.А. Добронравов, И.Г. Каюков [и др.]. – Текст : непосредственный // Нефрология. – 2012. – Т. 16, №1. – С. 89-115.

40. Шилов, Е.М. Хроническая болезнь почек и нефропротективная терапия: методическое руководство для врачей / Е.М. Шилов, М.Ю. Швецов, И.Н. Бобкова [и др.]. – Москва: Издательство «Москва», 2012. – 83 с. – Текст : непосредственный.

41. Шутов, А.М. Хроническая болезнь почек – глобальная проблема XXI века / А.М. Шутов. – Текст : непосредственный // Клиническая медицина. – 2014. – Т. 92, № 5. – С. 5-10.

42. Шутов, Е.В. Малобелковая диета у больных с консервативной стадией хронической почечной недостаточности: собственный опыт / Е.В. Шутов, Д.В. Федоров. – Текст : непосредственный // Consilium medicum. – 2013. – Т. 15, № 7. – С. 44-47.

43. Шутов, Е.В. Новые подходы к лечению ХБП / Е.В. Шутов. – Текст : непосредственный // Московская медицина. – 2016. – Т. 12, № 1. – С. 209-210.

44. Эпидемиология и социально-экономические аспекты хронической болезни почек / А.В. Смирнов, В.А. Добронравов, И.Г. Каюков [и др.]. – Текст : непосредственный // Нефрология. – 2006. – Т. 10, № 1. – С. 7-13.

45. A comparative effectiveness research study of the change in blood pressure during hemodialysis treatment and survival / J. Park, C.M. Rhee, J.J. Sim [et al.]. – Text : visual // Kidney International. – 2013. – Vol. 84, № 4. – P. 795-802.



46. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: A New Prediction Equation / A.S. Levey, J.P. Bosch, J.B. Lewis [et al.]. – Text : visual // *Annals of Internal Medicine*. – 1999. – Vol. 130, № 6. – P. 461-470.
47. A quality initiative: reducing rates of hospitalizations by objectively monitoring volume removal / T.F. Parker, R. Hakim, A.R. Nissenson [et al.]. – Text : visual // *Nephrol. News Issues*. – 2013. – Vol. 31, № 27. – P. 31-37.
48. Agar, J.W. Personal viewpoint: limiting maximum ultrafiltration rate as a potential new measure of dialysis adequacy / J.W. Agar. – Text : visual // *Hemodialysis International*. – 2016. – Vol. 20, № 1. – P. 15-21.
49. Agarwal, R. Blood pressure and mortality among hemodialysis patients / R. Agarwal. – Text : visual // *Hypertension*. – 2010. – Vol. 55, № 3. – P. 762-768.
50. Analysis of factors associated with variability in haemodialysis adequacy / S.H. Lambie, M.W. Taal, R.J. Fluck [et al.]. – Text : visual // *Nephrology Dialysis Transplantation*. – 2004. – Vol. 19, № 2. – P. 406-412.
51. Assessment of haemodialysis adequacy by ionic dialysance: intra-patient variability of delivered treatment / C.W. McIntyre, S.H. Lambie, M.W. Taal [et al.]. – Text : visual // *Nephrology Dialysis Transplantation*. – 2003. – Vol. 18, № 3. – P. 559-563.
52. Assimon, M.M. Rapid ultrafiltration rates and outcomes among hemodialysis patients: reexamining the evidence base / M.M. Assimon, J.E. Flythe. – Text : visual // *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*. – 2015. – Vol. 24, № 6. – P. 525-530.
53. Association between high ultrafiltration rates and mortality in uraemic patients on regular haemodialysis. A 5-year prospective observational multicentre study / E. Movilli, P. Gaggia, R. Zubani [et al.]. – Text : visual // *Nephrology Dialysis Transplantation*. – 2007. – Vol. 22, № 12. – P. 3547-3552.
54. Association of blood pressure increases during hemodialysis with 2-year mortality in incident hemodialysis patients: a secondary analysis of the Dialysis Morbidity and Mortality Wave 2 Study / J.K. Inrig, U.D. Patel, R.D. Toto [et al.]. – Text : visual // *American Journal of Kidney Diseases*. – 2009. – Vol. 54, № 5. – P. 881-890.

55. Association of dose and frequency on the survival of patients on maintenance of hemodialysis in China: A Kaplan-Meier and Cox-Proportional Hazard Model Analysis / Y. Sun, Y. Wang, W. Yu [et al.]. – Text : visual // *Med Sci Monit.* – 2018. – № 24. – P. 5329-5337.

56. Association of intradialytic blood pressure variability with increased all-cause and cardiovascular mortality in patients treated with long-term hemodialysis / J.E. Flythe, J.K. Inrig, T. Shafi [et al.]. – Text : visual // *American Journal of Kidney Diseases.* – 2013. – Vol. 61, № 6. – P. 966-974.

57. Association of mortality risk with various definitions of intradialytic hypotension / J.E. Flythe, H. Xue, K.E. Lynch [et al.]. – Text : visual // *Journal of the American Society of Nephrology.* – 2015. – Vol. 26, № 3. – P. 724-734.

58. Automatic feedback control of relative blood volume changes during hemodialysis improves blood pressure stability during and after dialysis / C.F. Franssen, J.J. Dasselaar, P. Sytsma [et al.]. – Text : visual // *Hemodialysis International.* – 2005. – Vol. 9, № 4. – P. 383-392.

59. Baylis, C. Glomerular filtration / C. Baylis, K. Lemley. – Text : visual // *Nephrology.* – 1997. – P. 25-33.

60. Blood pump speed vs. actual or "compensated" blood flow rate / H.F. Williams, K. Jensen, D. Gillum [et al.]. – Text : visual // *Nephrol Nurs J.* – 2007. – Vol. 34, № 5. – P. 491-499.

61. Blood urea levels 30 minutes before the end of dialysis are equivalent to equilibrated blood urea / S. Bhaskaran, S. Tobe, C. Saiphoo [et al.]. – Text : visual // *American Society For Artificial Internal Organs Journal.* – 1997. – Vol. 43, № 5. – P. 759-762.

62. Blood volume-controlled hemodialysis in hypotension-prone patients: a randomized, multicenter controlled trial / A. Santoro, E. Mancini, C. Basile [et al.]. – Text : visual // *Kidney International.* – 2002. – Vol. 62, № 3. – P. 1034-1045.

63. Blood-pressure control for renoprotection in patients with non-diabetic chronic renal disease (REIN-2): multicentre, randomised controlled trial /

P. Ruggenti, A. Perna, G. Loriga [et al.]. – Text : visual // Lancet. – 2005. – Vol. 365, № 9463. – P. 939-946.

64. Clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients / S. Beddhu, C. Vito, M. C. Blance [et al.]. – Text : visual // K/DOQI. – 2005. – Vol. 45, № 4. – P. 1-153.

65. BP in dialysis: results of a pilot study / C.M. Dana, J. Gassman, R. Schradler [et al.]. – Text : visual // J. Am. Soc. Nephrol. – 2017. – Vol. 29, №1. – P. 1-10.

66. Bradshaw, W. Intradialytic hypotension: a literature review / W. Bradshaw. – Text : visual // Renal Society of Australasia Journal. – 2014. – Vol. 10, № 1. – P. 22-29.

67. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization / A.S. Go, G.M. Chertow, D. Fan [et al.]. – Text : visual // The New England Journal of Medicine. – 2004. – Vol. 351, № 13. – P. 1296-1305.

68. Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) / A.S. Levey, L.A. Stevens, C.H. Schmid [et al.]. – Text : visual // Ann Intern Med. – 2009. – Vol. 150, № 1. – P. 604-612.

69. CKD Awareness in the United States: The Kidney Early Evaluation Program (KEEP) / G. Saab, A.T. Whaley-Connell, P.A. McCullough [et al.]. – Text : visual // American Journal of Kidney Diseases. – 2008. – Vol. 52, № 2. – P. 382-383.

70. Clinical application of fuzzy-controlled blood pressure stabilization in patients prone to hypotension during hemodialysis / H. Hickstein, J. Stange, O. Roehrer [et al.]. – Text : visual // Nephrology Dialysis Transplantation. – 2009. – Vol. 38, № 2. – P. 58-64.

71. Clinical practice guidelines clinical practice guidelines K/DOQI for Chronic Kidney Disease: evaluation, classification and stratification / A.S. Levey, J. Coresh, K. Bolton [et al.]. – New York: National kidney Foundation, 2002. – 45 p. – Text : visual.

72. Clinical assessment of dry weight / B. Charra, G. Laurent, C. Chazot [et al.]. – Text : visual // Nephrology Dialysis Transplantation. – 1996. – Vol. 11, № 2. – P. 16-19.

73. Clinical determination of dry body weight / B. Charra, G. Jean, J.M. Hurot [et al.]. – Text : visual // *Hemodialysis International*. – 2001. – Vol. 5, № 1. – P. 42-50.
74. Clinical outcome relative to the dose of dialysis is not what you think: the fallacy of the mean / F.A. Gotch, N.W. Levin, F.K. Port [et al.]. – Text : visual // *Am. J. Kidney Dis.* – 1997. – Vol. 30, № 1. – P. 1-15.
75. Cockcroft, D.W. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine / D.W. Cockcroft, M.H. Gault. – Text : visual // *Nephron*. – 1976. – Vol. 16, № 1. – P. 31-41.
76. Cohen, J.B. Antihypertensive medication in patients pre- and postdialysis: still hazy after all these years / J.B. Cohen, R.R. Townsend. – Text : visual // *Clinical journal of the American Society of Nephrology*. – 2016. – Vol. 11, № 8. – P. 1327-1329.
77. Comparing the urea reduction ratio and the urea product as outcome-based measures of hemodialysis dose / Z. Li, N.L. Lew, J.M. Lazarus [et al.]. – Text : visual // *AJKD*. – 2000. – Vol. 35, № 4. – P. 598-605.
78. Conductivity: on-line monitoring of dialysis adequacy / D.L. Vecchio, D.S. Filippo, S. Andrulli [et al.]. – Text : visual // *The International Journal of Artificial Organs*. – 1998. – Vol. 21, № 9. – P. 521-525.
79. Consensus document for the detection and management of chronic kidney disease / A. Martínez-Castelao, J.L. Górriz, J. Segura-de la Morena [et al.]. – Text : visual // *Nefrologia*. – 2014. – Vol. 34, № 2. – P. 243-262.
80. Cost of peritoneal dialysis and haemodialysis across the world / A.N. Karopadi, G. Mason, E. Rettore [et al.]. – Text : visual // *Nephrol. Dial. Transplant*. – 2013. – Vol. 28, № 10. – P. 2553-2569.
81. Costanzo, M.R. The role of ultrafiltration in the management of heart failure / M.R. Costanzo. – Text : visual // *Cardiovascular Medicine*. – 2006. – Vol. 8, № 4. – P. 301-309.
82. Daugirdas, J.T. Dialysis time, survival, and dose-targeting bias / J.T. Daugirdas. – Text : visual // *Kidney Int*. – 2013. – Vol. 83, № 1. – P. 9-13.

83. Daugirdas, J.T. Handbook of Dialysis / J.T. Daugirdas, G.P. Blake, S. Todd. – 5th ed. – Philadelphia: Wolters Kluwer India Pvt. Ltd., 2015. – 900 p. – Text : visual.
84. Daugirdas, J.T. Pathophysiology of dialysis hypotension: an update / J.T. Daugirdas. – Text : visual // American Journal of Kidney Diseases. – 2001. – Vol. 4, № 4. – P. 11-17.
85. Daugirdas, J.T. Second generation logarithmic estimates of single-pool variable volume Kt/V: an analysis of error / J.T. Daugirdas. – Text : visual // Journal of the American Society of Nephrology. – 1993. – Vol. 4, № 5. – P. 1205-1213.
86. Daugirdas, J.T. Simplified Equations for Monitoring Kt/V, PCRn, eKt/V, and ePCRn / J.T. Daugirdas. – Text : visual // Advances in Renal Replacement Therapy. – 1995. – Vol. 2, № 4. – P. 295-304.
87. Dialysis dose (Kt/V) and clearance variation sensitivity using measurement of ultraviolet absorbance (on-line), blood urea, dialysate urea and ionic dialysance / F. Uhlin, I. Fridolin, M. Magnusson [et al.]. – Text : visual // Nephrology Dialysis Transplantation. – 2006. – Vol. 21, № 8. – P. 2225-2231.
88. Does the blood pump flow rate have an impact on the dialysis dose during low dialysate flow rate hemodialysis? / M. Leclerc, C. Bechade, P. Henri [et al.]. – Text : visual // Blood Purif. – 2018. – Vol. 46, № 4. – P. 279-285.
89. Dolson, G.M. Low dialysate [K<sup>+</sup>] decreases efficiency of hemodialysis and increases urea rebound / G.M. Dolson, H.J. Adroque. – Text : visual // Journal of the American Society of Nephrology. – 1998. – Vol. 9, № 11. – P. 2124-2128.
90. Dose of dialysis: key lessons from major observational studies and clinical trials / R. Saran, B.J. Canaud, T.A. Depner [et al.]. – Text : visual // American Journal of Kidney Diseases. – 2004. – Vol. 44, № 5. – P. 47-53.
91. EBPG guideline on haemodynamic instability / J. Kooman, A. Basci, F. Pizzarelli [et al.]. – Text : visual // Nephrology Dialysis Transplantation. – 2007. – Vol. 22, № 2. – P. 22-44.

92. Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis / G. Eknoyan, G.J. Beck, A.K. Cheung [et al.]. – Text : visual // *The New England Journal of Medicine*. – 2002. – Vol. 347, № 25. – P. 2010-2019.

93. Effects of weight-based ultrafiltration rate / J.R. Pirkle, M.E. Comeau, C.D. Langefeld [et al.]. – Text : visual // *Hemodialysis International*. – 2017. – Vol. 22, № 2. – P. 270-278.

94. Efficacy and safety of hemodialysis treatment with the hemocontrol bio-feedback system: a prospective medium-term study / C. Basile, R. Giordano, L. Vernagione [et al.]. – Text : visual // *Nephrology Dialysis Transplantation*. – 2001. – Vol. 16, № 2. – P. 328-334.

95. Efficacy of haemodiafiltration / V. Wizemann, M. Külz, F. Techert [et al.]. – Text : visual // *Nephrology Dialysis Transplantation*. – 2001. – Vol. 16, №4. – P. 27-30.

96. Estimation of delivered dialysis dose by on-line monitoring of the ultraviolet absorbance in the spent dialysate / F. Uhlin, I. Fridolin, L.G. Lindberg [et al.]. – Text : visual // *American Journal of Kidney Diseases*. – 2003. – Vol. 41, № 5. – P. 1026-1036.

97. Effersoe, P. Relationship between endogenous 24-hour creatinine clearance and serum creatinine concentration in patients with chronic renal disease / P. Effersoe. – Text : visual // *Acta Med Scand*. – 1957. – Vol. 156, № 6. – P. 429-434.

98. Estimation of treatment dose in high-efficiency haemodialysis / S.W. Smye, E. Dunderdale, G. Brownridge [et al.]. – Text : visual // *Nephron*. – 1994. – Vol. 67, № 1. – P. 24-29.

99. Feehally, J. Ethnicity and renal disease / J. Feehally. – Text : visual // *Kidney international*. – 2005. – Vol. 68, № 1. – P. 414-424.

100. Flythe, J.E. Rapid fluid removal during dialysis is associated with cardiovascular morbidity and mortality / J.E. Flythe, S.E. Kimmel, S.M. Brunelli. – Text : visual // *Kidney International*. – 2011. – Vol. 79, № 2. – P. 250-257.

101. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for

the Global Burden of Disease Study 2015 / H. Wang, M. Naghavi, C. Allen [et al.]. – Text : visual // *Lancet*. – 2016. – Vol. 388, № 10053. – P. 1459-1544.

102. Glorieux, G. Uraemic toxins and new methods to control their accumulation: game changers for the concept of dialysis adequacy / G. Glorieux, J. Tattersall. – Text : visual // *Clin Kidney J*. – 2015. – Vol. 8, № 4. – P. 353-362.

103. Gokal, R. Health-Related quality of life end-stage renal failure / R. Gokal. – Text : visual // *Nephrol*. – 2002. – Vol. 14. – P. 170-173.

104. Gotch, F.A. A mechanistic analysis of the National Cooperative Dialysis Study (NCDS) / F.A. Gotch, J.A. Sargent. – Text : visual // *Kidney Int*. – 1985. – Vol. 28, № 3. – P. 526-534.

105. Gotch, F.A. Kt/V is the best dialysis dose parameter / F.A. Gotch. – Text : visual // *Blood Purif*. – 2000. – Vol. 18, № 4. – P. 276-285.

106. Gotch, F.A. Evolution of the single-pool urea kinetic model / F.A. Gotch. – Text : visual // *Semin Dial*. – 2001. – Vol. 14, № 4. – P. 252-256.

107. Gotch, F.A. What is important in dialysis? Efficiency: blood flow, KoA and Kt/V? / F.A. Gotch. – Text : visual // *Contrib Nephrol*. – 2008. – Vol. 161. – P. 168-177.

108. Guided optimization of fluid status in haemodialysis patients / P. Machek, T. Jirka, U. Moissl [et al.]. – Text : visual // *Nephrol Dial Transplant*. – 2010. – Vol. 25, № 2. – P. 538-544.

109. Haraldsson, B. Higher Kt/V is needed for adequate dialysis if the treatment time is reduced. Insights from a blood flow distribution model / B. Haraldsson. – Text : visual // *Nephrology Dialysis Transplantation*. – 1995. – Vol. 10, №10. – P. 1845-1851.

110. Hemodialyzer mass transfer-area coefficients for urea increase at high dialysate flow rates. The Hemodialysis (HEMO) Study / J.K. Leypoldt, A.K. Cheung, L.Y. Agodoa. – Text : visual // *Kidney Int*. – 1997. – Vol. 51, № 6. – P. 2013-2017.

111. Hemodialysis-associated hypotension as an independent risk factor for two-year mortality in hemodialysis patients / T. Shoji, Y. Tsubakihara, M. Fujii [et. al.]. – Text : visual // *Kidney International*. – 2004. – Vol.66, № 3. – P. 1212-1220.

112. Hemodialysis-induced cardiac injury: determinants and associated outcomes / J.O. Burton, H.J. Jefferies, N.M. Selby [et al.]. – Text : visual // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2009. – Vol. 4, № 5. – P. 914-920.

113. Hemodialysis-induced repetitive myocardial injury results in global and segmental reduction in systolic cardiac function / J.O. Burton, H.J. Jefferies, N.M. Selby [et al.]. – Text : visual // Clinical Journal of the American Society of Nephrology. – 2009. – Vol. 4, № 12. – P. 1925-1931.

114. How can we achieve global equity in provision of renal replacement therapy? / S.L. White, S.J. Chadban, S. Jan [et al.]. – Text : visual // Bulletin of the World Health Organization. – 2008. – Vol. 86, № 3. – P. 229-237.

115. Hypotension and ultrafiltration physiology in dialysis / K.M. Leunissen, J.P. Kooman, F.M. Sande [et al.]. – Text : visual // Karger Publishers. – 2000. – Vol. 18, № 4. – P. 251-254.

116. Impact of biofeedback-induced cardiovascular stability on hemodialysis tolerance and efficiency / C. Ronco, A. Brendolan, M. Milan [et al.]. – Text : visual // Kidney International. – 2000. – Vol. 58, № 2. – P. 800-808.

117. Impact of hypertension on cardiomyopathy, morbidity and mortality in end-stage renal disease / R.N. Foley, P.S. Parfrey, J.D. Harnett [et al.]. – Text : visual // Kidney International. – 1996. – Vol. 49, № 5. – P. 1379-1385.

118. Impact of sodium and ultrafiltration profiling on haemodialysis-related hypotension / Y.L. Zhou, H.L. Liu, X.F. Duan [et al.]. – Text : visual // Nephrol. Dial. Transplant. – 2006. – Vol. 21, № 11. – P. 3231-3237.

119. In vivo verification of an automatic noninvasive system for real time Kt evaluation / H. Steil, A.M. Kaufman, A.T. Morris [et al.]. – Text : visual // American Society for Artificial Internal Organs. – 1993. – Vol. 39, № 3. – P. 348-352.

120. Independent components of chronic kidney disease as a cardiovascular risk state: results from the Kidney Early Evaluation Program (KEEP) / P.A. McCullough, C.T. Jurkovitz, P.E. Pergola [et al.]. – Text : visual // Archives of internal medicine. – 2007. – Vol. 167, № 11. – P. 1122-1129.



121. Indexing dialysis dose for gender, body size and physical activity: Impact on survival / S. Sridharan, E. Vilar, A. Davenport [et al.]. – Text : visual // PLoS One. – 2018. – Vol. 13, № 9 – P. 1-13.

122. Intradialytic hypotension and vascular access thrombosis / T.I. Chang, J. Paik, T. Greene [et al.]. – Text : visual // Journals of the American Society of Nephrology. – 2011. – Vol. 22, № 8. – P. 1526-1533.

123. Is ionic dialysance a valid parameter for quantification of dialysis efficiency? / L. Mercadal, T. Petitclerc, M.C. Jaudon [et al.]. – Text : visual // Artificial Organs. – 1998. – Vol. 22, № 12. – P. 1005-1009.

124. Isothermic hemodialysis and ultrafiltration / L.M. Rosales, D. Schneditz, A.T. Morris [et al.]. – Text : visual // American Journal of Kidney Diseases. – 2000. – Vol. 36, № 2. – P. 353-361.

125. Jha, V. Current status of chronic kidney disease care in Southeast Asia / V. Jha. – Text : visual // Seminars in nephrology. – 2009. – Vol. 29, № 5. – P. 487-496.

126. Lessons from the hemodialysis (HEMO) study: an improved measure of the actual hemodialysis dose / T.A. Depner, G. Beck, J. Daugirdas [et al.]. – Text : visual // Am. J. Kidney Dis. – 1999. – Vol. 33, №1. – P. 142-149.

127. Levey, A.S. Chronic kidney disease / A.S. Levey, J. Coresh. – Text : visual // Lancet. – 2012. – Vol. 9811, № 379. – P. 165-180.

128. Levin, A. The benefit and side effects of ramped hypertonic sodium dialysis / A. Levin, M.B. Goldstein. – Text : visual // Journal of the American Society of Nephrology. – 1996. – Vol. 7, № 2. – P. 242-246.

129. Lim, V.S. Effect of hematocrit on solute removal during high efficiency hemodialysis / V.S. Lim, M.J. Flanigan, J. Fangman. – Text : visual // Kidney International. – 1993. – Vol. 37, № 6. – P. 1556-1562.

130. Lin, J. Is Hemodialysis Bad for the Heart? / J. Lin, J. Berns. – Text : visual // Seminars in Dialysis. – 2012. – Vol. 25, № 1. – P. 86-87.

131. Longer treatment time and slower ultrafiltration in hemodialysis: associations with reduced mortality in the DOPPS / R. Saran, J.L. Bragg-Gresham, N.W. Levin [et al.]. – Text : visual // Kidney International. – 2006. – Vol. 69, № 7. – P. 1222-1228.

132. Management of patient care in hemodialysis while focusing on cardiovascular disease events and the atypical role of hyper- and/or hypotension: a systematic review / A. Khan, A.H. Khan, A.S. Adnan [et al.]. – Text : visual // *Biomed Res Int.* – 2016. – Vol. 2016. – Article ID 9710965.

133. Mayer, G. Chronic kidney disease: who is affected, who is at risk and who cares? / G. Mayer. – Text : visual // *Nephrology Dialysis Transplantation.* – 2014. – Vol. 29, № 5. – P. 937–941.

134. McIntyre, C.W. Biofeedback controlled hemodialysis reduces symptoms and increases both hemodynamic tolerability and dialysis adequacy in non-hypotension prone stable patients / C.W. McIntyre, S.H. Lambie, R.J. Fluck. – Text : visual // *Clinical Nephrology.* – 2003. – Vol. 60, № 2. – P. 102-112.

135. McIntyre, C.W. Hemodialysis–associated cardiomyopathy: a newly defined disease entity / C.W. McIntyre, A. Odudu. – Text : visual // *Seminars in Dialysis.* – 2014. – Vol. 27, № 2. – P. 87-97.

136. Modi, Z.J. Risk of cardiovascular disease and mortality in young adults with end-stage renal disease: an analysis of the US Renal Data System / Z.J. Modi, Y. Lu, N. Ji [et al.]. – Text : visual // *JAMA Cardiol.* – 2019. – Vol. 4, № 4. – P. 353-362.

137. Multicenter clinical validation of an on-line monitor of dialysis adequacy / T.A. Depner, P. Keshaviah, I. Ebben [et al.]. – Text : visual // *Journals of the American Society of Nephrology.* – 1996. – Vol. 7, № 3. – P. 464-471.

138. Norris, K. The role of renin-angiotensin-aldosterone system in chronic kidney disease / K. Norris, C. Vaughn. – Text : visual // *Expert Review of Cardiovascular Therapy.* – 2003. – Vol. 1, № 1. – P. 51-63.

139. Oliver, M.J. Impact of sodium and ultrafiltration profiling on hemodialysis-related symptoms / M.J. Oliver, L.J. Edwards, D.N. Churchill. – Text : visual // *Journal of the American Society of Nephrology.* – 2001. – Vol. 12, № 1. – P. 151-156.

140. Palmer, B.F. Recent advances in the prevention and management of intradialytic hypotension / B.F. Palmer, W.L. Henrich. – Text : visual // *Journals of the American Society of Nephrology.* – 2008. – Vol. 19, № 1. – P. 8-11.

141. Pedrini, L.A. Causes, kinetics and clinical implication of post-haemodialysis urea rebound / L.A. Pedrini, S. Zereik, S. Rasmy. – Text : visual // *Kidney International*. – 1988. – Vol. 36, № 6. – P. 817-824.

142. Phosphate control in end-stage renal disease: barriers and opportunities / A. A. Waheed, F. Pedraza, O. Lenz [et al.]. – Text : visual // *Nephrol. Dial. Transplant*. – 2013. – Vol. 28, № 12. – P. 2961–2968.

143. Postdialysis urea rebound: determinants and influence on dialysis delivery in chronic hemodialysis patients / M. Leblanc, R. Charbonneau, G. Lalumiere [et al.]. – Text : visual // *American Journal of Kidney Diseases*. – 1996. – Vol. 27, № 2. – P. 253-261.

144. Prevalence of chronic kidney disease in China: a cross-sectional survey / L. Zhang, F. Wang, L. Wang [et al.]. – Text : visual // *Lancet*. – 2012. – Vol. 379, № 9818. – P. 815-822.

145. Prevention of dialysis hypotension episodes using fuzzy logic control system / E.S. Mancini, E. Mambelli, M. Irpinia [et al.]. – Text : visual // *Nephrology Dialysis Transplantation*. – 2007. – Vol. 22, № 5. – P. 1420-1427.

146. Preventional of haemodialysis-induced hypotension by biofeedback control of ultrafiltration and infusion / R. Schmidt, O. Roehrer, H. Hickstein [et al.]. – Text : visual // *Nephrology Dialysis Transplantation*. – 2001. – Vol. 16, № 3. – P. 595-603.

147. Quest for postdialysis urea rebound-equilibrated Kt/V with only intradialytic urea samples / G. Jean, B. Charra, C. Chazot [et al.]. – Text : visual // *Kidney International*. – 1999. – Vol. 56, №3 – P. 1149-1153.

148. Raja, R.M. Plasma refilling during hemodialysis with decreasing ultrafiltration. Influence of dialysate sodium / R.M. Raja, C.L. Po. – Text : visual // *American Society for Artificial Internal Organs*. – 1994. – Vol. 40, № 3. – P. 423-425.

149. Real-time Kt/V determination by ultraviolet absorbance in spent dialysate: technique validation / A. Castellarnau, M. Werner, R. Günthner [et al.]. – Text : visual // *Kidney International*. – 2010. – Vol. 78, № 9. – P. 920-925.

150. Renal dysfunction as a predictor of stroke and systemic embolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation: validation of the R(2)CHADS(2) index in the

ROCKET AF (Rivaroxaban once-daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation) and ATRIA (Anticoagulation and Risk factors In Atrial fibrillation) study cohorts / J.P. Piccini, S.R. Stevens, T. Chang [et al.]. – Text : visual // *Circulation*. – 2013. – Vol. 127, № 2. – P. 224-232.

151. Reverse epidemiology of cardiovascular risk factors in maintenance dialysis patients / K. Kalantar-Zadeh, G. Block, M.H. Humphreys [et al.]. – Text : visual // *Kidney International*. – 2003. – Vol. 63, № 3. – P. 793-808.

152. Review on uremic toxins: classification, concentration, and interindividual variability / R. Vanholder, D.R. Smet, G. Glorieux [et al.]. – Text : visual // *Kidney International*. – 2003. – Vol. 63, № 5. – P. 1934-1943.

153. Salem, M.M. Hypertension in the hemodialysis population: any relation to one-year survival? / M.M. Salem, J. Bower. – Text : visual // *American Journal of Kidney Diseases*. – 1996. – Vol. 28, № 5. – P. 737-740.

154. Schneditz, D. A regional blood circulation alternative to in-series two-compartment urea kinetic modeling / D. Schneditz, J.C. Stone, J.T. Daugirdas. – Text : visual // *American Society for Artificial Internal Organs*. – 1993. – Vol. 39, № 3. – P. 573-577.

155. Seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure / A.V. Chobanian, G.L. Bakris, H.R. Black [et al.]. – Text : visual // *Hypertension*. – 2003. – Vol. 42, № 6. – P. 1206-1252.

156. Sinha, A.D. Peridialytic, intradialytic, and interdialytic blood pressure measurement in hemodialysis patients / A.D. Sinha, R. Agarwal. – Text : visual // *Am. J. Kidney Dis*. – 2009. – Vol. 54, № 5. – P. 788-791.

157. The Impact of Hemodialysis Frequency and Duration on Blood Pressure Management and Quality of Life in End-Stage Renal Disease Patients / M.A. Shafiee, P. Chamanian, P. Shaker [et al.]. – Text : visual // *Healthcare*. – 2017. – Vol. 5, №3. – P. 52-53.

158. Stegmayr, B.G. Ultrafiltration and dry weight-what are the cardiovascular effects? / B.G. Stegmayr. – Text : visual // *Artificial Organs*. – 2003. – Vol. 27, № 3. – P. 227-229.

159. Sternby, J. Mathematical representation of standard Kt/V including ultrafiltration and residual renal function / J. Sternby. – Text : visual // *ASAIO Journal*. – 2018. – Vol. 64, № 5. – P. 88-93.

160. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease / J.B. Olesen, M.D Gregory, Y.H. Lip [et al.]. – Text : visual // *The New England Journal of Medicine*. – 2012. – Vol. 367. – P. 625-635.

161. Suhail, A. Manual of clinical dialysis / A. Suhail. – 2nd ed. – New York: Springer-Verlag New York Inc, 2009. – 245 p. – Text : visual.

162. Superior patient and technique survival with very high standard Kt/V in quotidian home hemodialysis / R. Lockridge, G. Ting, C.M. Kjellstrand [et al.]. – Text : visual // *Hemodial Int*. – 2012. – Vol. 16, № 3. – P. 351-362.

163. Systolic blood pressure and mortality in prevalent hemodialysis patients in the HEMO study / T.I. Chang, G.D. Friedman, A.K. Cheung [et al.]. – Text : visual // *Journal of Human Hypertension*. – 2011. – Vol. 25, № 2. – P. 98-105.

164. The burden of kidney disease: improving global outcomes / G. Eknoyan, N. Lameire, R. Barsoum [et al.]. – Text : visual // *Kidney International*. – 2004. – Vol. 66, № 4. – P. 1310-1314.

165. The dose of hemodialysis and patient mortality / P.J. Held, F.K. Port, R.A. Wolfe [et al.]. – Text : visual // *Kidney International*. – 1996. – Vol. 50, № 2. – P. 550-556.

166. The effect of control of thermal balance on vascular stability in hemodialysis patients: results of the European randomized clinical trial / A. Maggiore, F. Pizzarello, A. Santoro [et al.]. – Text : visual // *American Journal of Kidney Diseases*. – 2002. – Vol. 40, № 2. – P. 280-290.

167. The effect of profiled hemodialysis on intradialytic hemodynamics when a proper sodium balance is applied / B. Straver, P.M. Vries, A.J. Donker [et al.]. – Text : visual // *Blood Purification*. – 2002. – Vol. 20, № 4. – P. 364-369.

168. The urea reduction ratio and serum albumin concentration as predictors of mortality in patients undergoing hemodialysis / W.F. Owen, N.L. Lew, Y. Liu [et al.]. – Text : visual // The New England journal of medicine. – 1993. – Vol. 329, № 14. – P. 1001-1006.

169. Transplantation EBPG Expert group on renal European Best Practice Guidelines for haemodialysis / J. Kooman, A. Basci, F. Pizzarelli [et al.]. – Text : visual // Nephrol Dial Transplant. – 2002. – Vol. 17, № 4. – P. 39-43.

170. ‘U’ curve association of blood pressure and mortality in hemodialysis patients / P.G. Zager, J. Nikolic, R.H. Brown [et al.]. – Text : visual // Kidney International. – 1998. – Vol. 54, № 2. – P. 561-569.

171. Ultrafiltration profiling and measurement of relative blood volume as strategies to reduce hemodialysis-related side effects / J. Donauer, D. Kölblin, M. Bek [et al.]. – Text : visual // Am J Kidney Dis. – 2000. – Vol. 36, № 1. – P. 115-123.

172. Ultrafiltration rate and mortality in maintenance hemodialysis patients / M.M. Assimon, J.B. Wenger, L. Wang [et al.]. – Text : visual // American Journal of Kidney Diseases. – 2016. – Vol. 68, № 6. – P. 911-922.

173. Underdialysis caused by reliance on single pool urea kinetic modeling / J. Tattersall, K. Farrington, M. Bowser [et al.]. – Text : visual // Journal of the American Society of Nephrology. – 1996. – Vol. 3, № 389. – P. 198.

174. What do we know about chronic kidney disease in India: first report of the Indian CKD registry / M.M. Rajapurkar, G.T. John, A.L. Kirpalani [et al.]. – Text : visual // BMC Nephrol. – 2012. – Vol. 13, № 10. – P. 2-8.

175. When to initiate dialysis: effect of proposed US guidelines on survival / J.C. Korevaar, M.A. Jansen, F.W. Dekker [et al.]. – Text : visual // Lancet. – 2001. – Vol. 358, № 9287. – P. 1046-1050.

176. Worldwide access to treatment for end-stage kidney disease: a systematic review / T. Liyanage, T. Ninomiya, V. Jha [et al.]. – Text : visual // Lancet. – 2015. – Vol. 385, № 9981. – P. 1975-1982.

177. Yu, A.W. Splanchnic erythrocyte content decreases during hemodialysis: a new compensatory mechanism for hypovolemia / A.W. Yu, Z.M. Nawab, W.E. Barnes [et al.]. – Text : visual // *Kidney International*. – 1997. – Vol. 51, № 6. – P. 1986-1990.

178. Zemchenkov, G.A. Possibilities for improvement of delivered dose monitoring while measuring on-line Kt/V by absorbtometry / G.A. Zemchenkov, A.B. Sabodash, N.S. Kazansteva [et al.]. – Text : visual // *World Congress of Nephrology*. – Cape Town, South Africa, 2015. – Abstract SAT478.