

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«ПЕРВЫЙ САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМ. АКАД. И.П. ПАВЛОВА»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*На правах рукописи*

ЗАРЯ Яна Владимировна

ОПТИМИЗАЦИЯ ОЦЕНКИ ОБЪЕМНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРИ  
ПРОВЕДЕНИИ ГЕМОДИАФИЛЬТРАЦИИ ОНЛАЙН ДЛЯ УЛУЧШЕНИЯ  
ВЫЖИВАЕМОСТИ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК 5Д  
СТАДИИ

3.1.32. - Нефрология

ДИССЕРТАЦИЯ  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук,  
профессор А.М. Есян

Санкт-Петербург - 2023

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ.....</b>	<b>4</b>
Актуальность проблемы.....	4
Цель исследования.....	6
Задачи исследования.....	6
Научная новизна.....	7
Теоретическая и практическая значимость исследования.....	7
Основные положения, выносимые на защиту.....	8
Внедрение результатов исследования в практику.....	9
Апробация работы и публикации.....	9
Объем и структура диссертации.....	10
<b>ГЛАВА 1. ИСТОРИЯ И СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ МЕТОДИК ГЕМОДИАЛИЗА И ГЕМОДИАФИЛЬТРАЦИИ(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)</b>	
1.1. Появление и развитие гемодиализа как метода очищения крови....	11
1.2. Преимущества гемодиализа онлайн .....	17
1.3. Ограничивающие факторы в применении гемодиализа онлайн.....	23
1.4. Клинические исследования эффективности гемодиализа онлайн.....	24
1.5. Анализ результатов исследований эффективности гемодиализа онлайн, проведенных в разных клиниках .....	32
<b>ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....</b>	<b>39</b>
2.1. Принципы формирования исследуемых групп пациентов и их клинико-антропометрическая характеристика.....	39
2.2. Дизайн и методы исследования.....	41
2.2.1. Методы исследования пациентов.....	41
2.2.2. Используемые высокотехнологические средства.....	43
2.3. Методы статистического анализа данных исследования.....	44
<b>ГЛАВА 3. АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....</b>	<b>45</b>
3.1. Результаты исследования клинико-антропометрических	

характеристик пациентов.....	45
3.2. Результаты исследования лабораторных показателей у пациентов....	49
3.3. Результаты исследования нормализованных показателей инфузионного и конвекционного объемов замещения в группах пациентов.....	51
3.4. Результаты исследования пороговых значений нормализованных показателей инфузионного и конвекционного объемов замещения в группах пациентов .....	54
3.5. Оценка предиктивной способности изученных параметров.....	71
<b>ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....</b>	<b>81</b>
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....</b>	<b>94</b>
<b>ВЫВОДЫ.....</b>	<b>97</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....</b>	<b>99</b>
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....</b>	<b>101</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>102</b>
<b>ПРИЛОЖЕНИЕ.....</b>	<b>113</b>
<b>СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА.....</b>	<b>113</b>
<b>Перечень таблиц.....</b>	<b>113</b>
<b>Перечень рисунков.....</b>	<b>115</b>

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность проблемы

Более 850 млн. человек в мире страдает различной патологией почек, потенциально необратимой и приводящей к терминальной почечной недостаточности и инвалидизации населения [49]. На сегодняшний день основными подходами по лечению при развитии терминальной хронической болезни почек (ТХБП) остаются методы заместительной почечной терапии (ЗПТ): гемодиализ, гемодиализация, перитонеальный диализ и аллотрансплантация донорской почки. Наиболее предпочтительным, конечно же, является трупная или близкородственная трансплантация, однако, к сожалению, число таких операций ограничено из-за дефицита донорских органов [1]. Таким образом, основным методом ЗПТ остается диализная терапия. При этом, около 80% пациентов с ТХБП получают лечение программным гемодиализом [1].

В настоящее время наиболее эффективной методикой диализа является гемодиализация (ГДФ). Согласно Национальным клиническим рекомендациям по Хронической Болезни Почек (ХБП) (2021) [15,17,18] ГДФ определяется как метод, основанный на принципе диффузионного, фильтрационного и конвекционного переноса через полупроницаемую мембрану низко- и среднемолекулярных субстанций и жидкости между циркулирующей экстракорпорально кровью и диализирующим раствором с внутривенным замещением кровезамещающим раствором. В варианте ГДФ on-line (ГДФ-ol) замещающий раствор готовится аппаратом «Искусственная почка» путем стерилизующей фильтрации диализата.

ГДФ-ol, как метод, имеет ряд преимуществ перед гемодиализом: лучшее выведение уремических токсинов, позитивное влияние на липидный спектр крови, лучший контроль анемии, снижение доз эритропоэзстимулирующих препаратов, лучшая биосовместимость и гемодинамическая стабильность, уменьшение системного воспаления и продуктов оксидативного стресса.

Согласно отечественным и зарубежным исследованиям [9,10,11], ГДФ-о1 на сегодняшний день является наиболее эффективным методом диализа, ассоциированным с лучшей выживаемостью пациентов. В течение последних двадцати лет в мире был проведен ряд клинических исследований, а также был выполнен мета-анализ ранее существовавших и недавно проведенных крупных рандомизированных исследований по этому перспективному научному и клиническому направлению [38,60,67,86]. На основании этих выводов были определены современные критерии (международные стандарты) для онлайн-гемодиализации (ГДФ-о1) в виде рекомендованных минимальных порогов инфузионного и конвекционного объемов. Основываясь на результатах многолетних клинических исследований, рабочая группа EUDIAL в 2013 г. отметила, что объем замещения при ГДФ-о1 является ключевым показателем эффективности конвекционного транспорта веществ, и определила в качестве целевых значений «адекватности» ГДФ-о1 значение конвекционного объема в 24 л/сеанс (бл/час), нормализованного к целевому уровню по весу 80 мл/кг/час и по площади тела 3 л/м<sup>2</sup>/час) [69]. До настоящего времени существует мало работ с углубленной комплексной оценкой показателей процедуры ГДФ-о1, нормализованных по антропометрическим данным диализных пациентов и позволяющих выявить достоверную взаимосвязь с уровнем выживаемости.

Поэтому, актуальность дальнейшего, более углубленного изучения метода ГДФ-о1 не подлежит сомнению. В частности, необходима разработка параметров процедуры в зависимости от антропометрических данных, то есть персонализированный подход к подбору терапии у конкретного пациента. Проведение длительной, часто пожизненной и дорогостоящей заместительной почечной терапии при индивидуальном подборе параметров ГДФ-о1 с учетом антропометрических данных, может позволить повысить уровень выживаемости пациентов, частично продлить им период трудоспособности, улучшить медико-социальный прогноз.

## **Цель исследования**

Определить минимально значимые конвекционные и инфузионные объемы гемодиализа онлайн, нормализованные по антропометрическим данным у диализных пациентов, с разработкой практических рекомендаций по целевым объемным показателям замещающих растворов с учетом индивидуальных особенностей пациентов для улучшения выживаемости.

## **Задачи исследования**

1. На основании комплексного анализа демографических, антропометрических и клинических параметров общей годовой базы данных определить немодифицируемые факторы риска смерти у больных с хронической болезнью почек 5Д стадии, получающих лечение методом гемодиализа.
2. На основании анализа антропометрических и клинических параметров, а также параметров их режима лечения и лабораторных данных, выявить модифицируемые факторы риска смерти у больных с хронической болезнью почек 5Д стадии, получающих лечение методом гемодиализа.
3. На основании проведенного анализа результатов изучения выживаемости и летальности в группе исследуемых пациентов, достигающих целевых значений инфузионного и конвекционного объемов замещения (согласно действующим клиническим рекомендациям рабочей группы EUDIAL 2013 года), изучить диапазоны значений инфузионного и конвекционного объемов замещения, нормализованных по массе тела, площади поверхности тела, индексу массы тела и другим антропометрическим параметрам с ранжированием антропометрических нормализованных параметров по степени их влияния на выживаемость пациентов.
4. Определить пороговые значения инфузионного и конвекционного

объемов, нормализованных по массе тела, индексу массы тела, площади поверхности тела, общему объему воды в организме при ГДФ-ол, которые достоверно улучшают выживаемость пациентов.

### **Научная новизна**

- Впервые на большом клиническом материале проведена комплексная оценка динамики клинических и лабораторных показателей у пациентов, получающих различные инфузионные и конвекционные объемы ГДФ-ол с выявлением немодифицируемых и модифицируемых факторов выживаемости.
- Впервые проведена сравнительная оценка показателей однолетней выживаемости исследованных пациентов при использовании различных инфузионных и конвекционных объемов замещения при ГДФ-ол.
- Впервые выявлен минимальный порог объемных показателей замещения при ГДФ-ол, связанных с лучшей выживаемостью пациентов.
- Впервые установлен клинически значимый и повышающий выживаемость пациентов порог конвекционного и инфузионного объемов замещения при ГДФ-ол, нормализованных к площади поверхности тела, индексу массы тела и другим антропометрическим параметрам.

### **Теоретическая и практическая значимость исследования**

В ходе observational клинического исследования установлен клинически значимый порог конвекционного и инфузионного объемов замещения при ГДФ-ол, нормализованных к площади поверхности тела, индексу массы тела и другим антропометрическим параметрам пациентов, ассоциированный с лучшей выживаемостью пациентов.

Применение индивидуального подхода к назначению целевых объемных показателей при проведении ГДФ-ол может быть использовано на

практике для улучшения ближайшего и отдалённого исходов лечения и повышения эффективности заместительной почечной терапии. Такой индивидуальный подход позволяет значительно расширить показания к применению метода ГДФ-ol у той категории пациентов, которые, при обобщенном подходе, оказываются за рамками достижения традиционных целевых показателей инфузионного и конвекционного объемов замещения при проведении стандартной ГДФ-ol.

Выявленные на практике в данном исследовании пороговые параметры процедуры конвекционного и инфузионного объемов замещения при ГДФ-ol позволяют определить важное перспективное направление при планировании и проведении последующих рандомизированных контролируемых исследований по сравнительной эффективности относительных индивидуальных и абсолютных целевых показателей конвекционного и инфузионного объемов.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Существуют немодифицируемые факторы риска летальности у пациентов с хронической болезнью почек 5Д, получающих лечение методом гемодиализа, к которым относятся пол, возраст и сопутствующая патология (сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность).
2. Модифицируемыми факторами риска летальности у пациентов с хронической болезнью почек 5Д, получающих лечение методом гемодиализа, являются:
  - антропометрические параметры - масса тела, индекс массы тела;
  - параметры процедуры диализа - эффективное недельное время диализа, инфузионный и конвекционный объемы замещения, коэффициент очищения крови  $Kt/V$ ;



- ряд лабораторных показателей: уровень кальция, альбумина, гемоглобина,  $\beta$ 2-микроглобулина и С-реактивного белка в сыворотке крови;
- 3. Для диализных пациентов с малым или слишком большим ростом и/или весом практически невозможно добиться рекомендованных абсолютных целевых величин инфузионного и конвекционного объемов замещения при проведении гемодиализа, что требует для них индивидуального подхода в определении целевых объемов замещения на основе найденных в процессе данного исследования критериев.
- 4. Выявленные пороговые значения нормализованных отношений инфузионного и конвекционного объемов замещения при ГДФ-ol, ассоциированных с высоким риском летальности для всей популяции диализных пациентов, позволяют достоверно определить целевые объемные показатели замещения с учетом индивидуальных особенностей пациентов.

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

Результаты исследования внедрены в практическую и научно-исследовательскую работу ООО «Центр Диализа Санкт-Петербург». Начато внедрение в практику полученных результатов при лечении методом ГДФ-ol в ряде специализированных центров диализа различной ведомственной принадлежности в РФ, включая 27 центров Fresenius Medical Care. В перспективе возможно внедрение разработанных практических рекомендаций во всей мировой сети диализных центров компании «Fresenius Medical Care».

### **Апробация работы и публикации**

Результаты исследования были представлены в форме устных докладов: на XVII Общероссийской научно-практической конференции РДО, совместно с Ассоциацией Нефрологов и «XIV Северо-Западной нефрологической школы РДО (Санкт-Петербург, 2022). Заря Я.В. «Прогностические параметры

неблагоприятного исхода у больных, получающих гемодиализацию on-line».

Результаты были также представлены в форме стендового доклада. MO907. Iana Zaria, Konstantin Gurevich, Svyatoslav Plavinsky, Stefano Stuard PREDICTORS OF NEGATIVE OUTCOMES IN HDF-OL PATIENTS. COHORT STUDY. на 59-м международном конгрессе европейской ассоциации нефрологов, трансплантологов и врачей диализа ERA- EDTA (59<sup>th</sup> ERA Congress Paris&Virtual, May, 19-22, 2022).

По теме диссертационного исследования опубликованы 7 научных статей, из них 6 в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, и 1 научная статья в журналах, индексируемых в международной реферативной базе данных SCOPUS.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация состоит из введения, 3 глав, обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, библиографического списка. Работа изложена на 115 страницах машинописного текста, содержит 30 таблиц и 3 рисунка. Библиографический список включает 105 источников, из них 18 источников на русском языке и 87 на иностранных языках.

# ГЛАВА 1. ИСТОРИЯ И СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ МЕТОДИК ГЕМОДИАЛИЗА И ГЕМОДИАФИЛЬТРАЦИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

## 1.1. Появление и развитие гемодиализа как метода очищения крови

Впервые предположение о том, что почки могут быть источником мочи выдвинул древнегреческий врач Erasistratus из Кеоса около 270 г. до н.э. Позже, в 150 г. древнеримский медик, хирург и философ греческого происхождения Galenus Cl. [6], изучая анатомию и физиологию, утверждал, что почки являются источником мочи. В конце XVIII-начале XIX веков с развитием биохимии проблема очищения крови вышла на качественно новый уровень. Впервые открыл мочевины французский химик Rouelle H.M. в 1773 г. В 1779 г. французский химик и государственный деятель Fourcroy A.F. совместно с Vauquelin L.N., французским химиком и фармацевтом, выяснили химическую природу мочевины, дав веществу название карбамид и предположив ее токсичность в случае накопления в организме.

В 1828 году немецким химиком Wöhler F. из аммония и углекислого газа была впервые синтезирована мочевины и описана её молекулярная структура. Таким образом, Wöhler F. опроверг существовавшие в то время философские взгляды на божественную природу органических веществ (теория витализма). Во второй половине XIX века другие французские медики Feltz V. и Ritter E. доказали токсичность содержащегося в моче калия.

Физические основы гемодиализа заложил в 1854 году шотландский ученый Graham Th. [41], опубликовав свой труд «Осмотическая сила». В этой работе он впервые описал способ разделения коллоидных и кристаллоидных растворов при помощи полупроницаемых мембран из специально обработанного пергамента и экспериментально обосновал процессы диффузии и осмоса. Процесс диффузии кристаллоидных растворов через пергаментную бумагу получил название «диализ». В своей работе он также

доказал обратную связь размеров молекулы и скорости диффузии. Graham Th. был уверен, что это открытие сможет найти применение в медицине [42].

В 1913 году Abel J.J., et al. [19] впервые в мире разработали метод очистки крови с помощью устройства из полупроницаемой мембраны и назвали аппарат для выведения небелкового азота «искусственной почкой». Эксперименты проводили на нефрэктомированных собаках в фармакологической лаборатории Медицинской школы Хопкинса Дж. (J. Hopkins) в Балтиморе. Площадь используемой диализирующей поверхности была слишком мала и не могла быть использована у человека. В качестве антикоагулянта был использован самостоятельно приготовленный учеными экстракт из пиявок, что ограничивало время экспериментальной процедуры 20 минутами.

Развитие гемодиализа сдерживало отсутствие надежного антикоагулянта. Два года спустя, два профессора из института Хопкинса - Howell W.H. и Holt опубликовали статью "Two new factors in blood coagulation: heparin and pro-antithrombin" [72]. В 1924-1927 годах немецкий врач Haas G. [44] впервые стал применять гемодиализ в клинических условиях. Haas G. для каждого диализа заново отливал из коллодия новые трубки, в качестве антикоагулянта применял официальный гирудин и всего сделал 6 или 9 процедур гемодиализа. В эксперименте он применял целлофан в качестве диализной мембраны, также пробовал пергаментную бумагу. В 1927 году Haas G. впервые применил собственноручно изготовленный гепарин при проведении гемодиализа пациенту [24]. В 1933 году было налажено промышленное производство гепарина, а в 1935 году производство эффективных целлофановых мембран. В 1937 году ученик Abel J.J. - Thalheimer W. [99] продолжил эксперименты уже на нефрэктомированных собаках. Он модернизировал устройство, изобретенное Abel J.J., заменив в нем коллодиевую мембрану на целлофановую, а в качестве антикоагулянта он использовал гепарин. Недостатком по-прежнему оставалась малая площадь мембраны.

В 1943 году Kolff W. совместно с Berk H.T. в Гронингенском университете, в Голландии создали свой аппарат «искусственная почка» [53,54]. Kolff W. 11 сентября 1945 года доложил об эффективном лечении аппаратом «искусственная почка» пациентки с острой почечной недостаточностью (ОПН) ренального генеза, вызванной применением сульфаниламидов и это стало отправной точкой в истории развития диализа как жизненноспасительной процедуры. В 1946 году Kolff W. опубликовал свой труд под названием «новые пути лечения уремии» ставший первым в мире руководством по лечению пациентов гемодиализом [55]. Один из первых аппаратов Кольфа был продан в Америку, в Сиэтл, доктору Scribner B. и уже через несколько лет инженеры создали свой более совершенный аппарат, который в народе назывался «Танк Скрибнера».

Практически в то же время группа шведских ученых, возглавляемая Alwall N. разработала новую модель аппарата вертикального барабанного типа с возможностью проведения ультрафильтрации [21]. Клинический диализ в Швеции был начат в 1946 году. Огромной проблемой оставалась недолговечность сосудистого доступа. В 1948 году Alwall N. начал эксперименты на кроликах по разработке «приживаемых» катетеров. Американцы Skeggs L.T. и Leonards J.R. в 1948 году создали пластинчатый диализатор, в котором кровь текла между 2-х пластинок из целлофана с резиновыми стенками по бокам, с наружной стороны омываемых потоком жидкости. Аппарат стал компактнее, потреблял меньше диализной жидкости и был более эффективным. В 1960 году в норвежской университетской больнице г. Осло доктор Kiil Fredrik [51] заменил целлюлозно-ацетатную мембрану на купрофановую, уменьшив объем заполнения диализатора.

Началом эпохи хронического гемодиализа считается 1960 год, когда Scribner B. и Quinton W. [87] удалось решить проблему долгосрочного сосудистого доступа, предложив использовать наружный артерио-венозный шунт. В 1960 г. Scribner B. предложил «продолжительный низкопоточный низкотемпературный «безнасосный диализ» для лечения ОПН. В это же время

он начал проводить гемодиализ пациентам с терминальной стадией хронической почечной недостаточности. Клайд Шилдс стал первым пациентом, который получал хронический гемодиализ на установленном ему артерио-венозном шунте. Пациент прожил одиннадцать лет на интермиттирующем диализе и скончался в 1970 году от инфаркта миокарда. Вторым пациентом был Харви Гентри, которому имплантировали артерио-венозный шунт в марте 1960 года, а в 1968 году ему была выполнена успешная трансплантация донорской почки от матери, что позволило ему прожить еще 27 лет. В нашей стране первый гемодиализ больному с хронической почечной недостаточностью (ХПН) был проведен 4 марта 1958 г. Пытелем А.Я. и Лопаткиным Н.А. в урологической клинике 2-го Московского медицинского института [8].

В 1964 году в Вашингтонском университете в г. Сиэтле биоинженер Babb A., создал систему централизованного приготовления диализирующего раствора из концентратов и воды путем пропорционального смешивания в пропорции 1:34. Mion Ch., et al. для решения проблемы преципитации карбоната кальция и магния предложили заменить бикарбонатный раствор на ацетатный, который использовался во всем мире до конца 70-х годов. В течение 60-х годов эффективность процедуры оставалась низкой: скорости потоков крови и диализирующего раствора были небольшими, а мембраны диализаторов низкопроницаемыми.

Следующим большим шагом была разработка операции (1964 год) по формированию артерио-венозной фистулы нефрологами Cimino J. и Brescia M. [28], которая по настоящее время считается самым надежным видом сосудистого доступа. В 1967 г. Henderson L.W. впервые применил и описал новый метод очищения крови, основанный на комбинации ультрафильтрации (УФ) и замещения жидкостью (диафильтрация) (цит. по [12]). В 1970 г. Stewart R. (США) внедрил разработанную им модель диализатора на полых волокнах из диацетат-целлюлозы. (цит. по [12]).

В начале 70-х годов больше внимания стали уделять удалению так называемых «средних молекул» - субстанций с молекулярной массой около 800-10000 дальтон, считавшихся основными уремическими токсинами (см. Scribner В.-гипотеза “средних молекул”). Это изменило режим диализа и привело к разработке и появлению высокоэффективных, а затем и высокопроницаемых мембран для диализаторов. В 1975 г. Vabb А. разработал концепцию «диализного индекса» для определения адекватности диализа [22]. Появились тончайшие мембраны и диализаторы с большой площадью поверхности, возросли скорости потока крови и диализирующего раствора. Постепенно на смену ацетату в качестве буфера был возвращен бикарбонат. Graefe, et al. (1978) показали, что бикарбонатный гемодиализ позволяет заметно увеличить скорость ультрафильтрации (от 0,7 до 1,2 л/час) без появления у больных каких-либо осложнений. Также были ясно показаны недостатки ацетатного гемодиализа на диализаторах с большой площадью мембраны и положительные эффекты замены ацетата на бикарбонат.

В течение 80-х годов практические проблемы, связанные с использованием бикарбоната, начали разрешаться. Всё ещё приходилось разделять концентраты и использовать два пропорциональных насоса, но уже было разработано надёжное автоматизированное диализное оборудование. Это увеличило преимущества бикарбонатного диализа и способствовало его распространению как "особой формы лечения", что позволило зарегистрировать его в реестре EDTA. В течение длительного времени основным критерием качества диализной терапии оставалось выведение низкомолекулярных веществ, оцениваемое по коэффициенту выведения мочевины ( $Kt/V$ ), а также соблюдение длительности и частоты сеансов диализа. В 1975 году была представлена подробная характеристика метода, получившего название «гемодиафильтрация».

В 1978 г. в статье «Гемодиафильтрация: новая альтернатива гемодиафильтрации и традиционному гемодиализу» [57] Leber Н., et al. описали новый метод очищения крови, сочетающий диффузию и конвекцию. Развитие

конвекционных технологий, сочетающих преимущества двух видов лечения: гемодиализа и гемофильтрации, развивалось в целях улучшения очищения крови и достижения большей гемодинамической стабильности. В 80-е годы вследствие промышленного производства замещающих растворов в герметичной стерильной упаковке стала распространяться ГДФ со стандартными замещающими растворами. Появились модификации диализных аппаратов с дополнительными приспособлениями для проведения ГДФ (специальные весы и дополнительный мотор для подачи субституата). Однако объем субституата был невелик, не более 2-3 л/час. Метод позволял увеличить объем обмененной жидкости, контролировать количество введенного инфузата и выведенного ультрафильтрата, электролитный состав замещающего раствора был приближен к физиологическим значениям. Недостатками такого метода в первую очередь была высокая стоимость процедур, связанная с изготовлением, доставкой и хранением коммерческих замещающих растворов, высокая вероятность контаминации раствора при его хранении, невозможность изменить состав замещающего раствора в ходе процедуры в соответствии с конкретной клинической ситуацией.

Настоящим прорывом в развитии метода ГДФ стало появление технологий, позволяющих приготавливать субституат on-line в процессе проведения процедуры посредством стерилизующей фильтрации воды очищенной с помощью обратного осмоса и диализата. Приготовление on-line и немедленное использование решило проблему контаминации бикарбонатного раствора. Таким образом, революционные разработки Henderson L.W. [45,46] по изготовлению стерильного апиrogenного раствора с помощью ультрафильтрации получили спустя многие годы свое развитие в создании ГДФ on-line (ГДФ-ol) . ГДФ-ol - метод, который совмещает в себе диффузию с конвекцией. При этом диализат, освобожденный от токсинов и пирогенов, используется как субституат и объем этого замещающего раствора может быть значительно увеличен. Использование диализного раствора в



качестве субституата в ходе своей работы описали Eisenbach, G.M., et al. [37] при изучении смешанной гемофильтрации.

В 1983 г. Lowrie E. и Laird N. внедрили методику высокопоточного гемодиализа на диализаторах с целлюлозной мембраной с высокими клиренсами по мочеvine [65]. С 1985 г. в Германии Schneider H. и Streicher E. внедрили высокопоточный диализ на диализаторах с высокопроницаемыми синтетическими мембранами с высокими клиренсовыми и ультрафильтрационными параметрами [91]. В 1993 г. Canaud B., et al. [31] представили первые клинические результаты использования ГДФ-ol. Переход с ГДФ со стандартными замещающими растворами к ГДФ-ol привел к увеличению обмена жидкости за процедуру до 18 л при постдилюции (введении замещающего раствора после гемодиализа) и до 40 л при проведении преддилюции (введение замещающего раствора до гемофильтра) [12,31,50].

С 1985 г. число пациентов, получающих ГДФ-ol постоянно растет и к концу 2022 г. до 10 % пациентов на ЗПТ во всем мире получали лечение методом ГДФ-ol. В Западной Европе 18-20% популяции диализных пациентов получают лечение ГДФ-ol. Согласительная конференция по биосовместимости в 1993г. дала определение ГДФ-ol как метода лечения, предназначенного для удаления накопленных продуктов метаболизма путем комбинации диффузионного и конвективного транспорта через полупроницаемую высокопоточную (high-flux) мембрану [12,13]. Жидкость удаляется путем ультрафильтрации (УФ) и объем отфильтрованной жидкости, исключая желаемую потерю веса, восполняется инфузией стерильного апиrogenного раствора.

## **1.2. Преимущества гемодиализа онлайн (ГДФ-ol)**

Наиболее значительные изменения при переходе от традиционных ГД / ГДФ к ГДФ-ol касаются появившейся возможности увеличения выведения

субстанций со средними и крупными молекулами за счет увеличения конвекции [81]. За счет комбинации диффузии и конвекции наиболее эффективно удаляются из крови вещества «среднемолекулярной» массы, такие как  $\beta$ 2-микροглобулин и лептин, которые, как оказалось, являются независимыми предикторами высокой смертности [83]. К веществам средней молекулярной массы также относятся конечные продукты гликирования, асимметричный диметиларгинин и гомоцистеин, участвующие в патогенезе развития сердечно-сосудистых осложнений.

Существует несколько преимуществ ГДФ-01 по сравнению с гемодиализом, которые были подтверждены многочисленными клиническими исследованиями:

➤ Рассматривая механизмы улучшения выживаемости пациентов при проведении ГДФ-01, в первую очередь, необходимо обратить внимание на значительное увеличение выведения среднемолекулярных веществ, в частности, таких как  $\beta$ 2-микροглобулин (МВ 11,8 кДа) [58,63,103]. Увеличение клиренса  $\beta$ 2-микροглобулина, ответственного за формирование ассоциированного с диализом амилоидоза – одного из самых трудно курируемых осложнений длительного диализа.

➤ Ahrenholz P., et al. [20] в исследованиях *in vivo* сравнивали рутинный ГД и ГДФ-01 и обнаружили, что клиренс витамина В12 увеличивается на 59%, а клиренс инулина (МВ 5200 Да) – на 229%.

➤ В исследовании *in vivo* коэффициент очищения крови по мочевины ( $Kt/V$ ), рассчитанный с учетом постдиализного рикошета мочевины повысился при ГДФ-01 на 15%.

В процессе *post hoc* анализа результатов исследования НЕМО Cheung A.K., et al. [33] выяснили, что додиализный уровень  $\beta$ 2-микροглобулина выше 27,5 мг/л ассоциировался с повышенным риском смерти. По данным исследования Maduell F., et al. [66] за 12 месяцев после перевода больных с обычной ГДФ на ГДФ-01 значения  $\beta$ 2-микροглобулина плазмы, полученные до процедуры диализа, снизились на 12%, а процент возможности снижения  $\beta$ 2-

микроглобулина за одну процедуру вырос с 56 до 71%. Небольшой процент уменьшения концентрации этого вещества может быть объяснен низким объемом ее распределения (20%) или же медленной эквипирацией объема плазмы [78].

➤ Обнадеживающие результаты наблюдались для фактора роста фибробластов 23 типа (FGF23) (МВ 32кДа), который представляется самым ранним маркером нарушения костно-минерального метаболизма [48,94]. Удаление FGF23 в течение процедуры ГДФ-ol было достоверно выше, чем в течение высокопоточного ГД. Учитывая тот факт, что FGF23 был ассоциирован с гипертрофией левого желудочка и наступлением сердечно-сосудистых событий [56,73,92], особенно развитием сердечной недостаточности у пациентов с ХБП С2-С4, снижение его путем проведения ГДФ-ol у пациентов на диализе может оказывать вклад в снижение сердечно-сосудистой летальности.

➤ Отдельная роль принадлежит протеин-связанным токсинам, которые в основном образуются в кишечнике [56]. Накопление этих токсинов может участвовать в воспалительном процессе, оксидативном стрессе, эндотелиальной дисфункции, пролиферации кардиомиоцитов и трансформации их в мезенхимальную ткань, что может отрицательно сказываться на сердечно-сосудистой системе [56]. Р-крезол синтезируется бактериями кишечника и связывается с р-крезилсульфатом и р-крезилглюкуронидом. Оба производных р-крезола (МВ 188 кДа), индоксилсульфат (МВ 212 кДа) и индол уксусная кислота (МВ 175 кДа) показали себя уремическими токсинами.

Также в крови пациентов с ХБП были описаны повышенный уровень гиппуратов, глюкуронида, конъюгированного с гидроксигиппурановой кислотой (МВ 179 кДа), которые происходят из полифенольных соединений при употреблении фруктов, чая и кофе. Конечные продукты гликирования, такие как N- карбоксиметил-лизин и пентозидин относятся к другой категории протеин-связанных токсинов, имеют гетерогенный МВ (<10 кДа) и образуются

в результате гликирования. Они обладают профибротическим действием, оказывая действие посредством высвобождения провоспалительных цитокинов и усиливая оксидативный стресс.

Протеин-связанные токсины трудно элиминируются как низкопоточным, так и высокопоточным диализом. Дополнительный конвекционный транспорт при проведении ГДФ-о1 в режиме постдилюции показал противоречивые результаты [72]. В теории, снижение частоты развития сердечной недостаточности, ишемической болезни сердца, внезапной сердечной смерти и инсульта могут играть роль в улучшении выживаемости.

➤ Положительная динамика в лечении анемии при проведении ГДФ-о1 отмечается многими авторами, исследовавшими данный вопрос. Многочисленные исследования показали лучший контроль анемии [32,62], снижение доз рЭПО [27]. Возможным объяснением может быть то, что увеличение дозы диализа увеличивает чувствительность к эритропоэтину [100], в том числе за счет большей элиминации средних и крупных молекул, которые, вероятно, являются ингибиторами эритропоэза [52]. Bonforte G, et al. в своей работе [25] отметили снижение потребности в рекомбинантном человеческом ЭПО у пациентов, получающих ГДФ-о1. И, наконец, возможно, что меньшая микробиологическая и пирогенная контаминация диализата ведет к меньшей продукции цитокинов, которые, вероятно, также играют роль в развитии и прогрессировании анемии у диализных больных.

➤ Baldamus C.A., et al. [23], рассматривая механизм гемодинамической стабильности, обнаружили, что при ГДФ-о1 в ответ на удаление жидкости периферическое сопротивление адекватно увеличивается для поддержания АД, в отличие от ГД, при котором оно снижается. Соответственно, при ГДФ-о1 уменьшается количество эпизодов синдиализной гипотонии, что особенно важно у лиц с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений и у пациентов, страдающих диабетической ангио - и полинейропатией.

Улучшение стабильности артериального давления во время процедуры, возможно, вносит свой вклад в лучшую выживаемость при проведении

высокообъемной ГДФ-ол. Интрадиализная гипотензия – это часто встречающееся осложнение во время диализа (10-30%), которая связана со станнингом и гибернацией миокарда. Современные наблюдательные исследования [14] подтверждают, что интрадиализная гипотензия имеет сильную ассоциацию с неблагоприятными исходами, особенно сердечно-сосудистыми. Любопытно, что снижение температуры диализирующего раствора снижает частоту развития интрадиализной гипотензии и предотвращает повреждение центральной нервной системы (ЦНС) [84], а также и улучшает сердечно-сосудистую выживаемость [82]. К сожалению, ни в одном из этих трех крупных исследований не было данных по температуре диализата.

➤ Применение при ГДФ-ол высокопроницаемых синтетических мембран ведет к лучшей биосовместимости [88]. Уменьшается частота как немедленного ответа на контакт крови с чужеродным материалом (синдром первого использования диализатора), так и хронических реакций воспаления, которые ведут к накоплению  $\beta$ 2-микроглобулина, его отложению в тканях и органах).

➤ Ряд исследований подтверждает:

- Более эффективное удаление фосфатов и лучший контроль фосфатемии [64,98].
- улучшение липидного профиля [90,101].
- уменьшение воспаления и продуктов оксидативного стресса (провоспалительных цитокинов: интерлейкина 6 (МВ 21кДа) и ФНО- $\alpha$  (МВ 25,6кДа) и фактора комплемента D (МВ 24 кДа). [39,80].

➤ Многие авторы отмечают нормализацию АД, уменьшение количества пациентов с гипертензией и снижение дозы антигипертензивных препаратов. Интересно, что в клиническом исследовании ESHOL [67/68], было выявлено снижение частоты развития инсультов, тогда как частота развития хронической сердечной недостаточности и ишемической болезни сердца не

различалась. По опубликованным в литературе данным ЭХОКГ функциональные и структурные изменения левого желудочка у пациентов на гемодиализе могут быть уменьшены или даже предупреждены при назначении ГДФ-ol: анализ большого количества наблюдений в исследовании CONTRAST (CONvective TRANsport Study) [82/84] выявил, что масса миокарда левого желудочка и фракция выброса, которые ухудшались у пациентов на гемодиализе, оставались стабильными в группе пациентов ГДФ-ol. Более того, согласно последним клиническим исследованиям, высокий объём ГДФ-ol (>22 л/сессию) предупреждал развитие эндотелиальной дисфункции и прогрессирование кальциноза артерий, наблюдавшихся у пациентов на гемодиализе.

➤ Лучшее самочувствие пациентов и более высокое качество жизни: восстановление нутриционного статуса, повышение аппетита и ощущения себя более энергичными [59].

➤ Эффективность ГДФ-ol зависит от типа мембраны, площади поверхности мембраны, потока крови, потока диализата, объема и варианта замещения (пре-/пост-дилюция, микс-дилюция) [40,71]. Из работ Wizemann V., et al. [105] видно, что увеличение площади высокопроницаемой мембраны из полисульфона, при прочих равных условиях проведения процедуры (скорость кровотока 300 мл/мин, диализата 500 мл/мин, потока замещающего раствора 60 мл/мин), весьма умеренно увеличивает клиренсы уремических токсинов. Среднее значение степени снижения для мочевины  $76\pm 4\%$ , для  $\beta_2$ -микроглобулина  $63\pm 4\%$ . Большее значение имеют скорости кровотока и замещения: степень снижения мочевины может быть умеренно увеличена до  $84\pm 2\%$ , и определенно увеличивается для  $\beta_2$ -микроглобулина  $84\pm 2\%$  при скорости кровотока 400 мл/мин и потока замещающего раствора 100 мл/мин. При использовании мембран большой площади при постоянной скорости диализирующего раствора и потока замещающего раствора увеличение скорости кровотока приводит к существенному увеличению клиренса для

низкомолекулярных веществ, тогда как клиренс  $\beta_2$ -микроглобулина возрастает незначительно.

При изучении влияния потока замещающего раствора были получены доказательства, что скорость субституата очень незначительно влияла на клиренс низкомолекулярных веществ, тогда как клиренс  $\beta_2$ -микроглобулина преимущественно зависел от магнитуды потока субституата. Было выявлено расхождение в ожидаемом и измеренном клиренсе  $\beta_2$ -микроглобулина, что можно было объяснить тем фактом, что  $\beta_2$ -микроглобулин представлен преимущественно в плазме, а не цельной крови, таким образом, его клиренс обратно коррелирует с гематокритом. Также было определено, что ГДФ-01 в режиме постдилюции является предпочтительным методом для достижения максимальных клиренсов низко и высокомолекулярных веществ. С целью максимального удаления  $\beta_2$ -микроглобулин должен применяться максимальный конвективный транспорт.

## **1.2. Ограничивающие факторы в применении гемодиализа онлайн**

Лимитирующими факторами для скорости подачи субституата при проведении постдилюции являются: трансмембранное давление (ТМД), большая междиализная прибавка веса (необходимость в значительной УФ), гематокрит (Ht), (высокий Ht = высокая вязкость = высокое ТМД) и время диализа [82]. Обычно ГДФ-01 начинают со скорости замещения, равной  $\frac{1}{3}$  от скорости кровотока, и уменьшают во время процедуры в случае увеличения ТМД. В ходе последних клинических исследований авторами высказано предположение об ограничивающей роли уровня гематокрита, альбумина и скорости перфузии крови на фильтрационную фракцию. Фильтрационная фракция (ФФ) – это соотношение скорости ультрафильтрации к скорости кровотока.

Факторы, оказывающие влияние на достижение высоких конвекционных объемов, можно разделить на три основные группы:

1. Группа факторов, зависящих от самого пациента:
  - возможности сосудистого доступа в виде обеспечения минимальной скорости кровотока 300 мл/мин, а в идеале 350-400 мл/мин [70,104],
  - индивидуальные показатели пациента: гематокрит и протокрит [96].
2. Группа факторов, обусловленная предписанным режимом процедуры:
  - эффективная скорость кровотока в контуре Mandolfo S., Davenport A. [34,70],
  - выбор диализатора [104],
  - предписанное время процедуры [34].
3. Группа факторов, обусловленная диализным оборудованием и техническими характеристиками оборудования:
  - трансмембранное давление (ТМД) [34],
  - использование микс-дилуции.

Целью дальнейших проводимых клинических исследований стало выявление ассоциации лучшей выживаемости пациентов с проведением ГДФ-о1.

#### **1.4. Клинические исследования эффективности гемодиализации онлайн**

Проспективное рандомизированное исследование влияния проницаемости мембран на выживаемость пациентов (МРО) [74] выявило, что высокопоточный диализ показал лучшую выживаемость в сравнении с низкопоточным гемодиализом у пациентов в группе высокого риска с уровнем сывороточного альбумина <4 г/дл. При проведении post hoc анализа результатов исследования у пациентов с сахарным диабетом отмечалось снижение риска смерти на 51% [60,61].

Ассоциация с лучшей выживаемостью при проведении ГДФ-о1 была доложена по результатам проспективного и обсервационного исследования RISCAVID [60]. Несмотря на то, что первые обсервационные исследования демонстрировали преимущества в исходах лечения высокопоточных методик



перед низкопоточными, рандомизированное исследование DOPPS [86], проведенное в течение 2 лет в когорте 380 пациентов, не выявило преимуществ конвекционных технологий в отношении переносимости процедур (частота интрадиализных гипотензий) и нутриционных параметров (альбумин, скорость катаболизма белка, динамика сухой массы тела). Проведенный post-hoc анализ также выявил преимущества в выживаемости в группе с объемом субституата более 15 л/сеанс, но при этом не учитывался необходимый объем УФ [29].

Результатом опубликованной в 2002 г. работы NEMO Study [38] стало отсутствие преимуществ в выживаемости в группе пациентов, получающих лечение высокопоточным диализом. Выявленная разница в выживаемости не была статистически достоверной (8%) ( $P=0,23$ ). При проведении вторичного анализа было выявлено, что у женщин, получающих лечение на высокопоточных диализаторах риск смерти был на 19% ниже, тогда как у мужчин риск смерти был на 16% выше. У пациентов со стажем диализного лечения более 3,7 лет к моменту рандомизации в подгруппе, получавших лечение на высокопоточных диализаторах риск смерти был на 32% ниже. При стаже лечения менее 3,7 лет к моменту рандомизации такой разницы обнаружено не было. Post-hoc анализ результатов исследований позволил предположить, что любое улучшение выживаемости, ассоциированное с ГДФ-ol, не наблюдалось при конвекционном объеме менее 18-20 л [29].

По результатам рандомизированного клинического исследования CONTRAST [43], проводившего сравнение в группах пациентов, получающих ГДФ-ol и низкопоточный диализ не было выявлено статистически достоверной разницы между выживаемостью и сроками лечения без сердечно-сосудистых событий в группах сравнения. Однако, при проведении post-hoc анализа с учетом объемов выведения жидкости (конвекционный объем) относительный риск общей летальности значимо снижался (HR 0,62; 95% ДИ 0,41–0,83) при достижении максимальных конвекционных объемов более 21,95 л/сеанс.

Аналогичная тенденция прослеживалась относительно сердечно-сосудистых событий, хотя и не достигла статистической значимости (HR 0,72; 95% ДИ 0,44–1,19). В этом исследовании стаж диализа, уровень сывороточного альбумина и наличие сахарного диабета не оказывало дополнительного влияния на взаимосвязь между ГДФ-ol и конечными исходами. В первичном анализе проведенного исследования была выявлена существенная роль ГДФ-ol в предиализном уровне  $\beta$ 2-микроглобулина, особенно у пациентов без остаточной функции почек. Отсутствие преимущества ГДФ-ol в выживаемости пациентов могло быть объяснено слишком коротким периодом наблюдения (среднее значение 3,04 года), одновременной потерей не только уремических токсинов, но и необходимых эссенциальных веществ и нежелательными побочными эффектами самого лечения. И, наконец, обеспеченный конвекционный объем за сессию (20,7 л/сессия) был ниже первично планируемой цели – 24 л/сессию или 6 л/час, основанной на руководстве производителя и рассматриваемый, как максимально достижимый объем в течение одной сессии. Таким образом, среднее число конвективного транспорта в течение исследования могло быть существенно ниже уровня, необходимого для оценки влияния на исходы.

Авторы проспективного рандомизируемого исследования Turkish OL-HDF Study (Turkish Online Haemodiafiltration Study) [79], включавшего 782 пациента, сравнивали исходы в группах пациентов, получавших ГДФ-ol и высокопоточный диализ. Период наблюдения составил 2 года. Сравнение по первичным исходам (показатель смертности от любых причин и нефатальных сердечно-сосудистых событий) не выявило отличий в группе пациентов ГДФ-ol и высокопоточного гемодиализа. Выживаемость без каких-либо клинических событий составила 77,6 % при проведении ГДФ-ol по сравнению с 74,8% в группе высокопоточного диализа, ( $p=0,28$ ), так же, как и сердечно-сосудистая выживаемость и выживаемость по другим причинам, частота госпитализаций и число эпизодов гипотензии. При проведении post hoc анализа, ГДФ-ol с медианой объемов замещения свыше 17,4 л была достоверно

связана с лучшей сердечно-сосудистой ( $p=0,002$ ) и общей ( $p=0,03$ ) выживаемостью. Было доказано, что риски общей и сердечно-сосудистой смертности в подгруппе с высокоэффективной ГДФ-о1 (более 18 л) были ниже, чем в группе низкоэффективной (16 л) ГДФ-о1 и ГД. Было высказано предположение о благоприятной прямой связи между объемами замещения и выживаемостью.

В скорректированном регрессионном анализе Кокса проведение высокообъемной ГДФ-о1 ассоциировалось со снижением риска общей смертности на 46% ( $HR=0,54$ , 95% ДИ 0,31–0,93,  $p=0,02$ ) и на 71% сердечно-сосудистой смертности ( $HR=0,29$ , 95% ДИ 0,12–0,65,  $p=0,003$ ) по сравнению с группой высоко-поточного диализа. В данном исследовании, несмотря на исходно одинаковые уровни гемоглобина в обеих группах, предписанная доза эритропоэтина и индекс резистентности к эритропоэтину были существенно ниже в группе ГДФ-о1, нежели в группе высокопоточного гемодиализа. Также в исследовании был подтвержден лучший клиренс низкомолекулярных веществ при проведении ГДФ-о1 в сравнении с высокопоточным гемодиализом, что подтверждается более высоким уровнем коэффициента очищения крови  $-Kt/V$ .

В отличие от других исследований, в Turkish OL-HDF Study не наблюдалось снижение предиализного уровня  $\beta_2$ -микроглобулин в плазме крови в группе ГДФ-о1 [80]. Плазменные уровни  $\beta_2$ -микроглобулина не повышались в обеих группах исследования и, следовательно, не было разницы среди пациентов, получавших лечение методом высокопоточного диализа и ГДФ-о1 с более высокими или более низкими объемами в период последующего наблюдения. Оба этих исследования [79,80] имели существенные недостатки, которые могли повлиять на их силу доказательности: целевой объем ультрафильтрации был достигнут только у трети пациентов, наблюдалась значительная вариабельность достигнутых объемов ультрафильтрации в различных центрах (13-22 л/сессию). Факторы, не позволяющие достигнуть предписанный объем замещения: фиксированная

продолжительность процедуры, низкая скорость кровотока, высокий уровень альбумина и высокий уровень гематокрита.

Самым крупным мультицентровым (27 Центров) рандомизированным клиническим исследованием за последние годы стало Каталонское исследование ESHOL [67], рандомизировавшее пациентов (N=902) в группы высокопоточного ГД и ГДФ-ol. Первичный анализ (первичная точка - летальность по любым причинам) выявил преимущество ГДФ-ol в виде 30% снижения риска летальности по любым причинам (HR 0,70, 95% ДИ 0,53–0,92,  $p=0,01$ ), снижение риска сердечно-сосудистой летальности на 33% (HR 0,67, 95% ДИ 0,44–1,02,  $p=0,06$ ), и на 55% риск инфекционно-опосредованной летальности (HR 0,45, 95% ДИ 0,21–0,96,  $p=0,03$ ).

В структуре летальности основной причиной стала летальность по сердечно-сосудистым причинам (44,4%) и инфекционным заболеваниям (15,5%). Анализ структуры сердечно-сосудистой летальности [68], не выявил существенной разницы между группами сравнения в числе смертельных исходов по причине сердечной недостаточности, ишемической болезни сердца, аритмии, мезентериального тромбоза или периферической ангиопатии. Тем не менее, летальность по причине инсульта была существенно ниже в группе ГДФ-ol, чем в группе гемодиализа ( $p=0,03$ ). Выявлено, что проведение ГДФ-ol вызывало достоверное снижение риска летальности по причине инсульта на 61% (HR 0,39, 95% ДИ 0,16–0,93). Летальность по инфекционным причинам была также существенно ниже в группе ГДФ-ol, чем в группе диализа ( $p=0,03$ ). Модель пропорциональных рисков Кокса выявила, что ГДФ-ol приводила к существенному снижению риска летальности по инфекционным причинам на 55% (HR 0,45, 95% ДИ 0,21–0,96). Не было выявлено различий в летальности по причине внезапной смерти, кахексии, онкопатологии или другим причинам. Частота случаев синдиализной гипотензии и частота госпитализаций также была достоверно ниже в группе пациентов, получавших ГДФ-ol.

Основываясь на результатах клинических исследований CONTRAST [43] и Turkish OL-HDF Study [79], можно говорить о том, что конвекционный объем имеет важное значение. При проведении ретроспективного анализа оба исследования показали снижение риска летальности на 39% и 46%, соответственно, среди пациентов, получающих высокие конвекционные объемы (22 и 20 л/сеанс, соответственно). Аналогично, ретроспективного анализа анализ данных исследования ESHOL [67] выявил снижение летальности на 40% и 45% среди пациентов, получающих конвекционный объем между 23–25 л/сеанс и 25 л/сеанс, соответственно. Наибольшее преимущество в отношении снижения рисков смерти показано при конвекционных объемах более 23,1 л/сеанс. Объемы замещения при проведении ГДФ-ол, ассоциированные с преимуществом выживания в проведенных разными авторами клинических исследованиях представлены в таблице 1.

Таблица 1. - Объемы замещения при проведении ГДФ-ол, ассоциированные с преимуществом выживания в проведенных разными авторами клинических исследованиях [48]

Название исследования	Автор / ссылка	Определяемый объем в исследовании	Объем, л
DOPPS	Canaud et al. [86]	Инфузионный объем	>15 (a)
RISCAVID	Panichi et al. [69]	Инфузионный объем	>23 (a)
CONTRAST	Grooteman et al.[43]	Конвекционный объем	>21,95 (b)
Turkish OL-HDF	Ok et al. [79]	Инфузионный объем	>17,4 (a)
ESHOL	Fr. Maduell [67]	Конвекционный объем	>23 (a)
(a) - Без учета потери веса (УФ); (b) - С учетом потери веса (УФ)			

Впервые была предпринята попытка нормализации конвекционных объемов (по ИМТ и площади поверхности тела). Однако, в исследовании ESHOL [67] попытка нормализации конвекционных объемов к ИМТ привела к инверсии зависимости рисков летальности от объемов, а при нормализации к площади поверхности тела к нивелированию этой зависимости.

Основываясь на многолетних клинических исследованиях, рабочая группа EUDIAL определила нижний порог конвекционного объема, ниже которого процедура не может квалифицироваться как ГДФ-01. В качестве такого нижнего порога был выбран конвекционный объем эквивалентный 20% от общего объема очищенной крови за процедуру, так как это значение достижимо у большинства пациентов при проведении постдилюции без избыточной гемоконцентрации. Учитывая накопленные знания, рабочей группой EUDIAL было пересмотрено определение ГДФ-01 как метода очищения крови, комбинирующего диффузионный и конвекционный транспорт растворенных веществ, использующего диализаторы с высокопроницаемыми мембранами, с коэффициентом ультрафильтрации (КУФ) более 20 мл/час/мм.рт.ст./м<sup>2</sup> и коэффициентом просеивания для  $\beta$ 2-микроглобулина выше 0,6 и обеспечивающие конвективный транспорт, достигаемый эффективным конвекционным объемом не менее 20% от общего объема очищенной крови. Соответствующий жидкостный баланс поддерживается внешней инфузией стерильного апиrogenного раствора в кровь пациента. В качестве целевых значений «адекватности» ГДФ-01 конвекционный объем в 24 л/сеанс (6 л/час), нормализованный целевой уровень по весу 80 мл/кг/час и по площади тела 3 л/м<sup>2</sup>/час [69].

В недавно проведенном Французском обсервационном исследовании Mercada L., et al. [74] также было подтверждено преимущество ГДФ-01 при минимальной обеспеченной дозе конвекционного объема более 70 л/неделю. Практически все пациенты, включенные в анализ, получали лечение три раза в неделю с обеспеченной конвекционной дозой более 69 л/неделю, что может быть связано с тем, что высокие конвекционные объемы как раз и достигаются у более здоровых людей с хорошо функционирующим сосудистым доступом с низким риском смертности. Также в проведенных исследованиях не было получено убедительных доказательств влияния высокообъемной ГДФ-01 на традиционные (АД, уровень холестерина) и нетрадиционные (уменьшение уровня азотемии или повышения биосовместимости) факторы риска сердечно-

сосудистых исходов. В 2019 году были опубликованы результаты обсервационного когортного исследования, проведенного на базе данных национального регистра диализных пациентов Австралии и Новой Зеландии (ANZDATA) [93], начавших лечение заместительной почечной терапией в период с 2000 по 2014 годы.

Первичной конечной точкой была принята летальность по любым причинам, вторичной точкой – сердечно-сосудистая летальность. Исходы регистрировались, начиная с первой процедуры диализа и оценивались с использованием мультивариантного регрессивного анализа Кокса. В анализ был включен 26961 пациент (4110 получали ГДФ-о1, 22851 – стандартный гемодиализ; 22774 пациента из Австралии, 4187 из Новой Зеландии) со средним периодом наблюдения 5,31 лет (с вариацией между квантилями 2,87-8,36 лет). Средний возраст популяции 62 года, мужчины – 61%, европейская раса – 71%. В сравнении со стандартным гемодиализом, ГДФ-о1 ассоциировалась с существенно более низким риском смертности по любым причинам (HR для Австралии 0,79, 95% ДИ 0,64-0,87; HR для Новой Зеландии 0,88, 95% ДИ 0,78-1,00). В популяции пациентов Австралии также была выявлена ассоциация между ГДФ-о1 и сниженным риском сердечно-сосудистой смертности (HR 0,78, 95% ДИ 0,64-0,95).

Анализ, проведенный в подгруппах в Австралии, не выявил никакой ассоциации между смертностью по любым причинам и подгруппами (возраст, пол, диабет, ожирение, сопутствующая сердечно-сосудистая патология, вид сосудистого доступа). А среди пациентов Новой Зеландии была выявлена ассоциация ГДФ-о1 с большим снижением смертности по всем причинам в группе пациентов <65 лет (HR 0,76, 95% ДИ 0,63-0,91) в сравнении с подгруппой пациентов ≥65 лет (HR 1,04, 95% ДИ 0,89-1,22), а также в группе пациентов, страдающих сахарным диабетом (HR 0,84, 95% ДИ 0,70-1,01), в большей степени, чем в подгруппе пациентов-недиабетиков (HR 0,94, 95% ДИ 0,85-1,03). Не было существенной взаимосвязи между сердечно-сосудистой смертностью и любыми подгруппами пациентов в Австралии. У пациентов

Новой Зеландии ГДФ-ol ассоциировалась с повышенным риском сердечно-сосудистой смерти в группе пациентов  $\geq 65$  лет (HR 1,56, 95% ДИ 1,23-1,99) в сравнении с подгруппой пациентов  $< 65$  лет (HR 0,88, 95% ДИ 0,63-1,22) и у пациентов-не диабетиков (HR 1,45, 95% ДИ 1,19-1,78) в сравнении с подгруппой пациентов, страдающих сахарным диабетом (HR 0,96, 95% ДИ 0,72-1,27).

### **1.5. Анализ результатов исследований эффективности гемодиализации онлайн, проведенных в разных клиниках**

В 2016 г. была опубликована работа Davenport A., et al. [36], в которой был проведен анализ индивидуальных показателей пациентов трех предыдущих исследований [43,67,79] и изучены различные способы стандартизации конвекционного объема при ГДФ-ol. Конвекционный объем или не был стандартизован или стандартизировался к весу, индексу массы тела, площади поверхности тела и общей воде организма. Анализ данных проводился с использованием мультивариабельной модели Кокса. Данные получены у 2793 пациентов в течение периода наблюдения, медиана которого составила 2,5 года. Смертность по любым причинам снижалась, когда конвекционная доза не была стандартизована или была стандартизована к площади поверхности тела и общей воды организма; HR 0,65, 95% ДИ 0,51–0,82; HR 0,74 95% ДИ 0,58–0,93; и HR 0,71 95% ДИ 0,56–0,93, соответственно, у тех пациентов, которые получали более высокие конвекционные дозы, после корректировки на пол, возраст, наличие диабета, сердечно-сосудистых заболеваний, уровень сывороточного альбумина и креатинина.

Хроническая патология почек зачастую ассоциируется с нарушением белкового обмена и, как следствие, состав тела может существенно отличаться у этих пациентов от общей популяции в виде пропорционального увеличения жировой массы. Так как индекс массы тела непропорционально увеличивается с увеличением окружности живота и массы жировой ткани, следовательно,



стандартизация к весу тела или индексу массы тела не является объективной, так как не подразумевает истинную мышечную массу. Стандартизация к весу тела или индексу массы тела не выявила существенного преимущества в выживаемости. Более высокие конвекционные объемы в целом ассоциировались с лучшей выживаемостью при ГДФ-о1, но результаты варьировали при использовании различных способов стандартизации. Повторный анализ проводимых ранее клинических исследований выявил прямую корреляцию между большей площадью поверхности тела и достижением более высоких конвекционных объемов. Таким образом, при проведении последующих клинических исследований размеры тела (площадь поверхности тела и общая вода организма) следует учитывать при оценке влияния обеспеченного конвекционного объема на конечные точки.

В апреле 2016 г. была опубликована работа Peters S.A., et al. [85], в которой был также проведен анализ индивидуальных показателей пациентов трех предыдущих исследований [43,67,79] с целью еще раз изучить полученные противоречивые данные проведенных ранее исследований и исключить предвзятость в анализе данных. В 2-х из этих исследований [43,79] не было выявлено преимущества влияния проведения ГДФ-о1 на снижение смертности, тогда как в одном исследовании [67] отмечено 30% снижение риска смерти от любых причин. При проведении *post hoc* анализа все три исследования выявили, что риск смерти по любым причинам был существенно ниже у пациентов, получающих ГДФ-о1 с максимальным обеспеченным объемом по сравнению с пациентами, получающими лечение гемодиализом. Этот максимальный обеспеченный объем замещения был различным во всех трех исследованиях (17, 23 и 22 л, соответственно) и был представлен абсолютным объемом замещения за сессию, без учета размеров тела. Эти исследования были раскритикованы за предвзятость из-за осознанного отбора пациентов по причине нефатальных исходов, таких, как трансплантация почки, приведшего к переоценке влияния ГДФ-о1.

Анализ данных также проводился с использованием мультивариабельной модели Кокса, полученных у 2793 пациентов в течение периода наблюдения, медиана которого составила 2,5 года. В анализ были включены 714 пациентов, включенных в исследование CONTRAST [43], с установленным объемом замещения 24 л/сессию; 906 пациентов исследования ESHOL [67] с минимальным конвекционным объемом 18 л/сессию; 391 пациент The French HDF Study [74], которые не имели целевого объема замещения и 782 пациента The Turkish HDF Study [79] с минимальным целевым объемом замещения 15 л/сессию. 769 пациентов умерли (у 292 пациентов смерть наступила по кардиологической причине). Согласно полученному анализу, проведение ГДФ-ol снижало риск смерти от любых причин на 14% (95% ДИ 1-25), риск кардиологической смерти на 23 % (95% ДИ 3-39). Не было получено доказательства отличия влияния в разных подгруппах относительно риска внезапной смерти и смерти по инфекционным причинам. В проведенном ретроспективном анализе по тертилям, разбитым по достигнутому конвекционному объему (<19 л, 19-23, >23 л, скорректированному на площадь поверхности тела) самое большое преимущество в выживаемости было получено у пациентов, получавших максимально высокий обеспеченный конвекционный объем (>23 л на 1,73м<sup>2</sup> за сессию). Однако и в этом анализе сохранялась разница в дизайне и методах исследований, критериях включения и исключения. Анализ проводился для стандартного трехразового режима заместительной почечной терапии и не включал в себя более интенсивные режимы лечения (ежедневный, еженочный, пролонгированный). И, наконец, анализ включал только взрослую категорию пациентов. В этой работе была предпринята попытка стандартизации конвекционного объема ГДФ-ol, ассоциированного со смертностью по любым причинам и сердечно-сосудистой смертностью. Смертность по любым причинам снижалась, когда конвекционный объем не был стандартизирован или был стандартизирован к площади поверхности тела и общей воде организма. Стандартизация к весу

или индекса массы тела не выявила существенного преимущества в выживаемости [39].

В 2015 г. Canaud V., et al. [30] опубликовали результаты работы, нацеленной на изучение оптимального конвекционного объема с целью улучшения прогнозов и исходов пациентов, получающих лечение ГДФ-ol. Были проанализированы данные 2-х летнего периода наблюдения 2293 пациентов. Относительный коэффициент выживаемости пациентов на ГДФ-ol, скорректированный на возраст, пол, индекс коморбидности Чарльсона, сосудистый доступ, альбумин, С-реактивный белок и дозу диализа, увеличивался при достижении конвекционного объема 55 л/неделю и оставался повышенным при конвекционном объеме свыше 75 л/неделю. Дальнейшее увеличение относительного коэффициента выживаемости при конвекционном объеме свыше 75 л/неделю было минимальным. Ретроспективный анализ базы данных популяции диализных пациентов центров Fresenius Medical Care (FMC) Румынии [95] не выявил какой-либо ассоциации между конвекционным объемом (медиана 22,2 л/сессию) и риском смертности. Это исследование предположило, что лечение ГДФ-ol могло снизить риск смерти по любым причинам даже после коррекции на различные сопутствующие факторы. Интересно, что дополнительное преимущество в выживаемости наблюдалось у инцидентных пациентов. Полученные данные показали необходимость проведения рандомизированных клинических исследований у инцидентных пациентов.

В декабре 2016 г. Nube M., et al. [77] опубликовали результаты проведенного мета-анализа причин смертности. Так как при проведении мета-анализа индивидуальных данных пациентов четырех предыдущих исследований [43,67,74,79] первоначально было выявлено снижение смертности по любым причинам на 14% (95% ДИ 1-25) и по причине фатальных кардио-васкулярных исходов на 23% (95% ДИ 3-39), при отсутствии достоверной разницы в смертности по причине фатальных инфекционных исходов и внезапной смерти. Таким образом, оставалось

неясным действительно ли снижение риска смерти при проведении ГДФ-о1 было обусловлено снижением смертности по причине кардиоваскулярных исходов и каких именно. Проведенный анализ выявил корреляцию ГДФ-о1 с более низким риском смерти по кардиальным причинам. Отношения рисков и доверительные интервалы для смертности от конкретных причин в целом и в третях объема конвекции были рассчитаны с использованием моделей пропорциональной регрессии рисков Кокса, включающей ишемическую болезнь сердца и сердечную недостаточность. Риск смерти «по другим причинам», включающим онкопатологию, выбытие из лечения был сопоставим в обеих группах пациентов (ГД и ГДФ-о1). Также при проведении мета-анализа выявлено, что риск смерти по причине некардиальных исходов, включающих инсульт, заболевания периферических сосудов не выявил достоверной разницы в группах ГД и ГДФ-о1.

В декабре 2016 г. Davenport A. et al. [35] опубликовали результаты проведенного обсервационного исследования в когорте 653 пациентов, у которых проводились измерения состава тела методом биоимпедансного анализа и проводились электронные записи сессии ГДФ-о1. Как и ожидалось, при проведении однофакторного анализа, величина обеспеченного конвекционного объема зависела от продолжительности сессии, скорости кровотока и скорости потока диализата, температуры диализата, дозы низкомолекулярного гепарина. Кроме того, обеспеченный конвекционный объем также зависел от факторов, связанных с самим пациентом, таких как площадь поверхности тела, вес пациента до диализа, общая вода организма до диализа, предиализный внутриклеточный объем жидкости организма, который напрямую связан с клеточной массой тела и коморбидностью, степень снижения мочевины, выраженная в  $Kt/V$ , стаж диализного лечения, мужской пол, уровень сывороточного альбумина, индекс массы тела, постдиализное соотношение экстрацеллюлярного объема жидкости к общей воде организма. Мультивариантный анализ подтвердил, что обеспеченный конвекционный объем зависел от продолжительности сессии, скорости кровотока и скорости

потока диализата, температуры диализата, постдиализного внутриклеточного объема жидкости организма и уровня сывороточного альбумина. Если параметры, связанные с протоколом диализа легко модифицируемы, то факторы, связанные с пациентом, практически не поддаются коррекции. В этом исследовании продемонстрировано, что низкий уровень сывороточного альбумина, высокий уровень С-реактивного белка, большая требуемая доза антикоагулянтов, наличие диабета и коморбидность в целом приводили к более низкому обеспеченному объему.

В 2016-2017 гг. были опубликованы результаты нескольких мета-анализов [75,76,97] недавних исследований, показавших противоречивые результаты. Очевидно, что указанные мета-анализы отличаются по числу и типу клинических исследований, по количеству включенных пациентов. В мета-анализ авторов Mostovaya, et al. [75] были включены только клинические исследования, в которых ГДФ-ol сравнивалась с ГД. В мета-анализе Nistor, et al. [76] сравнивали ГД, оффлайн ГДФ и безацетатную биофильтрацию, которые едва ли можно назвать современными конвекционными методиками, тогда как Susantitaphong, et al. [97] анализировали низкопоточный ГД относительно высокопоточного ГД и ГДФ-ol.

Результаты проведенных клинических исследований и мета-анализов выявили ассоциацию между ГДФ-ol и сниженными рисками смертности по любым причинам и сердечно-сосудистой смертностью у пациентов, получающих ГДФ-ol с максимальным обеспеченным объемом по сравнению с пациентами, получающими лечение гемодиализом. Однако, несмотря на многочисленные клинические исследования, данных о нормализованных объемных показателях в разнородной по антропометрическим параметрам популяции пациентов недостаточно. Применение абсолютных целевых значений инфузионного и конвекционного объемов существенно снижает частоту применения гемодиализа в связи с трудностью достижения заданных параметров у ряда пациентов. Прямого сравнения абсолютных и нормализованных объемных показателей не проводилось, а, следовательно,

этот вопрос нуждается в более глубоком изучении. Изучение нормализованных показателей инфузионного и конвекционного объемов позволит расширить показания для использования гемодиализации.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Принципы формирования исследуемых групп пациентов и их клинико-антропометрическая характеристика

Данное ретроспективное обсервационное исследование было выполнено на основе базы данных пациентов EuClid, получавших лечение методом ГДФ-ol в режиме постдилюции в 27 центрах Fresenius Medical Care (FMC) в РФ в течение 12 месяцев. Исследование было одобрено этическим комитетом ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. В исследовании анализировались данные 9616 выживших (живые) и 370 пациентов с летальным исходом (умершие). В структуре пролеченных пациентов преобладали мужчины (54%) по сравнению с женщинами (46%). Возраст пациентов варьировал от 18 до 86 лет (средний возраст  $53,4 \pm 13,6$ ). В структуре умерших пациентов преобладали мужчины (62,2%) по сравнению с женщинами (37,8%). Возраст пациентов варьировал от 18 до 86 лет (средний возраст  $58,8 \pm 12,1$  лет).

В таблице 2 представлено распределение исследованных пациентов по группам.

Таблица 2. - Распределение исследованных пациентов по группам

Группы исследованных пациентов	Число пациентов, чел.	Процент пациентов с сопутствующими заболеваниями, %	Процент мужчин, %	Процент женщин, %	Возраст пациентов, лет
Основная группа (живые)	9616	4656 (48%)	54,0%	46,0%	$53,4 \pm 13,6$
Контрольная группа с летальным исходом (умершие)	370	264 (71%)	62,2%	37,8%	$58,8 \pm 12,1$
Всего	9986	4920 (49%)			
Период наблюдений в исследованных группах сравнения составил 1 год.					

Из данных таблицы 2 видно, что практически половина всех исследованных пациентов имела сопутствующие заболевания, тогда как в группе умерших пациентов сопутствующая патология встречалась в 1,5 раза чаще и в наибольшей степени влияла на исходы гемодиализа и повышенную летальность. В исследование были включены все пациенты обоих полов старше 18 лет, с общим стажем лечения более 3 месяцев (со стажем лечения в «Центрах Диализа» компании FRESENIUS более 1 месяца), которые получали лечение методом ГДФ-ol на аппаратах FRESENIUS 5008S в режиме постдилюции с использованием бикарбонатной буферной системы не менее 3 раз в неделю, продолжительностью не менее 12 часов в неделю, с адекватностью процедур Kt/V не менее 1,4. Критериями невключения в исследование были: стаж диализного лечения менее 1 месяца в сети центров Fresenius Medical Care (FMC), пациенты с использованием в качестве сосудистого доступа временного или перманентного катетера, а также нативные фистулы с ограничением скорости кровотока до 300мл./мин., наличие онкопатологии в течение 2 лет до начала исследования, наличие ОНМК или ОИМ в течение 6 месяцев до начала исследования, наличие коронарного стентирования или шунтирования в течение 6 месяцев до начала исследования, наличие хронической сердечной недостаточности IV ф.кл. по NYHA, наличие активного гепатита (превышение уровня АЛaТ крови в 3 и более раз), наличие активных очагов инфекции на момент включения в исследование, уровень сывороточного альбумина <30 г/л.

## **2.2. Дизайн и методы исследования**

Согласно поставленным задачам работы был разработан дизайн ретроспективного обсервационного исследования, представленный в таблице 3.



Таблица 3. - Дизайн ретроспективного наблюдательного исследования

Период	Время	Информированное согласие	Критерии включения/исключения	Демография	ВСМ	Клинический анализ крови Нб	Са, Р	Аlb, PTG CRP	b2-микроглобулин	АД, сист, диаст, ЧСС	Общий инфузионный объем	Конвекционный объем
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Период включения	-1 неделя	х	х	х	х	х	х	х	х	х	х	х
	0 недель											
Исследование	1 месяц				х	х	х			х	х	х
	2 месяц				х	х	х			х	х	х
	3 месяц				х	х	х	х		х	х	х
	4 месяц				х	х	х			х	х	х
	5 месяц				х	х	х			х	х	х
	6 месяц				х	х	х	х	х	х	х	х
	7 месяц				х	х	х			х	х	х
	8 месяц				х	х	х			х	х	х
	9 месяц				х	х	х	х		х	х	х
	10 месяц				х	х	х			х	х	х
	11 месяц				х	х	х			х	х	х
	12 месяц				х	х	х	х	х	х	х	х
Пост-анализ												

### 2.2.1. Методы исследования пациентов

1. Клинические параметры пациента: пол, возраст, стаж лечения, наличие в анамнезе сахарного диабета (СД), ишемической болезни сердца (ИБС), сердечной недостаточности (СН)
2. Антропометрическое обследование:
  - рост, [см] (измеряется ростомером однократно при включении в исследование);
  - масса тела, [кг] (измеряется однократно на напольных весах перед каждым сеансом гемодиализа);
  - индекс массы тела, [кг/м<sup>2</sup>] (Body Mass Index, BMI) - отношение массы тела в килограммах к квадрату роста в метрах, рассчитывается по формуле:  $I =$

$m/h^2$ , где:  $m$  – масса тела в килограммах,  $h$  – рост в метрах.

- площадь поверхности тела, [ $m^2$ ] (Body Surface Area, BSA) - рассчитанная по общепринятой формуле поверхность тела.

3. Ежемесячная оценка параметров процедур в течение года (среднее значение за месяц):

– «эффективное диализное время» в минутах – период активного лечения, исключая начало и окончание с низким кровотоком, остановки или замедления процедуры, связанные с осложнениями и т.п;

– доза диализа, выраженная коэффициентом очищения  $Kt/V$ , оцениваемый по OCM (Online Clearance Monitor);

– инфузионный объем, [л] (Infusion Volume, IV) – объем замещающего раствора, вводимого после диализатора с целью восполнения объема удаленного фильтрата,

– конвекционный объем, [л] (Convective Volume, CV) - объем замещающего раствора с учетом планируемой ультрафильтрации.

4. Основные лабораторные параметры, определяемые в лаборатории INVITRO:

С частотой 1 раз в месяц:

-клинический анализ крови: гемоглобин, [г/л]; гематокрит, [%]; эритроциты, [млн/мкл]; тромбоциты [тыс/мкл]; лейкоциты, [тыс/мкл];

- натрий, [ммоль/л]; калий, [ммоль/л], кальций, [ммоль/л] (метод определения ион- селективный);

- фосфор, [ммоль/л] (метод определения колориметрический с молибдатом аммония).

С частотой 1 раз в 3 месяца:

- креатинин, [мкмоль/л] (метод определения энзиматический);

- мочевины, [ммоль/л] (метод определения уреазный);

-ферритин, [мкг/л] (метод определения хемиллюминесцентный иммуноанализ на микрочастицах);

- процент насыщения трансферрина;

-интактный паратгормон, [пг/мл], (метод определения- хемиллюминесцентный иммуноанализ на микрочастицах);

-альбумин, [г/л], (метод определения колориметрия с бромкрезолом зеленым).

С частотой 1 раз в 6 месяцев:

- биохимические показатели: холестерин, [ммоль/л] (метод определения энзиматический);
  - С-реактивный белок, [мг/л] (метод определения иммунотурбидиметрический, высокочувствительный);
  - $\beta$ 2-микроглобулин, [мг/л] (метод определения иммуноанализ).
5. Биоимпедансная спектроскопия, [16] измеренная аппаратом BCM FRESENIUS: 1 раз в 12 недель для оценки степени гидратации, динамики объема общей воды организма, [л] (Total Body Water, TBW), объем распределения мочевины (V Urea BCM).



Рисунок 1. Аппарат BCM FRESENIUS

### **2.2.2. Используемые высокотехнологические средства**

1. Аппараты искусственная почка FRESENIUS 5008S для проведения ГДФ-ол
2. Компьютерная программа «EUCLID»
3. Лабораторное и биохимическое оборудование
4. Биоимпедансный спектрометр (BCM-Body Composition Monitor), Fresenius Medical Care (BCM-Folder\_8S\_110607\_RZ 11.06.2007 12:40 Uhr Seite 1)

### 2.3. Методы статистического анализа данных исследования

Для статистической обработки исследования и описания данных рассчитывались средние, стандартные отклонения, минимальные и максимальные значения, а также 95% доверительные интервалы средних. При сравнении групп, образованных качественными переменными, использовались критерий  $(\chi)^2$  и точный критерий Фишера. Если зависимая переменная была количественная, то данные проверялись на соответствие распределения нормальному, в случае соблюдения допущения нормальности распределения использовался классический t-тест (для равенства дисперсий) или тест Уэлча. При нарушении допущения нормальности использовался тест Уилкоксона-Мэнна-Уитни. Для многофакторного анализа использовалась логистическая регрессия. Для отбора наиболее значимых показателей использовался пошаговый отбор переменных с внесением переменных. Анализ выполнялся в системе SAS On-Demand for Academics (SAS Institute Inc., Cary, NC, США), соответствующей версии SAS 9.4.

## ГЛАВА 3. АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

### 3.1. Результаты исследования клинико-антропометрических характеристик пациентов

Была проведена комплексная оценка 9616 пациентов, получавших лечение методом гемодиализа online в 27 Центрах Диализа компании FRESENIUS в течение года. В структуре пролеченных пациентов преобладали мужчины (54%) по сравнению с женщинами (46%). Возраст пациентов варьировал от 18 до 86 лет (средний возраст составил  $53,4 \pm 13,6$  лет). Продолжительность заместительной почечной терапии составляла от 1 месяца до 348 месяцев (средний стаж лечения составил  $62,9 \pm 54,4$  месяца). Иными словами, в данной группе преобладали лица, которые достаточно продолжительный период времени находились на заместительной почечной терапии (более пяти лет).

Масса тела пациентов изменялась в широких пределах - от 30,6 до 194,6 кг, однако средняя масса тела составила  $75,2 \pm 17,5$  кг, указывая на то, что данная группа не отличалась значительно по своей массе тела от нормальной популяции. Индекс массы тела составил  $26,7 \pm 5,7$  кг/м<sup>2</sup>, при разбросе значений от 14,1 до 53,2 кг/м<sup>2</sup>. Среднее значение индекса массы тела находилось в пределах умеренно-повышенных значений для нормальной популяции.

Площадь поверхности тела колебалась в пределах: от 1,1 до 3,3 м<sup>2</sup> (среднее значение –  $1,9 \pm 0,2$  м<sup>2</sup>). При этом объем общей воды в организме (TBW) колебался в пределах от 14,3 до 72,8 л (среднее значение  $36 \pm 7,4$  л), а средний объем распределения мочевины (V Urea BCM) составил 34,1 л со стандартным отклонением  $\pm 7,3$  л, с разбросом значений от 11,8 до 69,8 л в исследуемых группах сравнения, что в целом соответствует значению распределения общей воды в организме в общей нормальной популяции. Среднее недельное время диализа составило  $784 \pm 140,2$  мин, что значительно

превышает среднее недельное время диализа в большей части диализных центров, не входящих в систему центров FMC.

Нами был проведен углубленный анализ всех исследованных пациентов на наличие сопутствующей патологии: ишемической болезни сердца (ИБС), сердечной недостаточности (СН) и сахарного диабета (СД). В группе умерших пациентов со статистически значимым различием превалировало наличие вышеуказанных заболеваний (см. таблицу 4)

Таблица 4. - Встречаемость сердечно-сосудистой патологии и сахарного диабета в структуре заболеваемости исследованных пациентов

Группы пациентов	Статистический показатель	живые	умерли	Статистическая значимость различий (p)
Наличие ИБС	n (%)	1565 (16,3%)	98 (26,5%)	<0,0001
Наличие СН	n (%)	1878 (19,5%)	94 (25,4%)	0,0065
Наличие диабета	n (%)	1213 (12,6%)	72 (19,5%)	0,0002

Как видно из таблицы 4, ишемическая болезнь сердца имела у 26,5% пациентов, которые умерли в течение периода наблюдения в отличие от 16,3% пациентов, которые прожили анализируемый период ( $p < 0,0001$ ). Сердечная недостаточность присутствовала у 25,4% пациентов, которые умерли и у 19,5% проживших период наблюдения. Сахарный диабет присутствовал у 19,5% умерших и только у 12,6% пациентов, входивших в группу проживших анализируемый период.

Было проведено сравнение гендерных и антропометрических параметров в группе живых и в группе умерших пациентов. Статистически значимые отличия были получены по полу пациентов: в группе умерших пациентов мужчины (62,2%) преобладали над женщинами (37,8%).

Среди умерших пациентов была выявлена достоверная разница в возрасте. Средний возраст умерших пациентов составил  $58,8 \pm 12,1$  лет, тогда как в группе живых пациентов средний возраст был достоверно ниже и составил  $53,4 \pm 13,6$  лет,  $p < 0,0001$  по критерию Вилкоксона-Мэнна-Уитни.

Статистически значимые различия были выявлены и по массе тела: средняя масса тела в группе живых пациентов была достоверно выше и составила  $75,2 \pm 17,5$  кг, а в группе умерших пациентов  $71,7 \pm 16,5$  кг ( $p < 0,0001$ ). Также достоверную значимость различий показал и индекс массы тела (ИМТ): в группе живых пациентов он составил  $26,7 \pm 5,7$  кг/м<sup>2</sup>, тогда как в группе умерших индекс массы тела был заметно меньше –  $25,5 \pm 5,7$  кг/м<sup>2</sup> ( $p < 0,0001$ ) (см. таблицу 5).

При сравнении групп живых и умерших пациентов достоверные отличия были получены также по следующим параметрам: среднее недельное время диализа, которое в группе живых пациентов было  $784,2 \pm 140,2$  мин, а в группе умерших пациентов – значимо меньше  $731,6 \pm 372,2$  мин ( $p < 0,0001$ ). Однако, следует отметить, что среднее недельное время диализа в обеих исследуемых группах находилось в целевом значении.

Статистически значимые различия при сравнении этих двух групп пациентов были получены по параметру инфузионный объем:  $24,6 \pm 4,3$  л в группе живых пациентов и, соответственно,  $23,0 \pm 4,7$  л в группе умерших пациентов ( $p < 0,0001$ ).

Также достоверно значимые отличия были получены по параметру конвекционного объема, который в группе живых пациентов составил  $27 \pm 4,0$  л, а в группе умерших пациентов был значительно ниже –  $25,3 \pm 5,0$  л ( $p < 0,0001$ ). Такие показатели как объем общей воды организма (TBW), объем распределения мочевины (V Urea BCM), площадь поверхности тела (м<sup>2</sup>) и продолжительность лечения на диализе не выявили статистически значимой разницы при сравнении группы живых и умерших пациентов. Статистическая значимость различий по всем этим параметрам была недостоверна ( $p > 0,1$ ).

Клинико-антропометрические сравнительные характеристики пациентов в обеих группах представлены в таблице 5.

Таблица 5. – Основные клинико-антропометрические характеристики  
исследованных пациентов

Группы и параметры пациентов	Статистический показатель	Живые	Умерли	Статистическая значимость различий (p)
1	2	3	4	5
Пол: женский	n (%)	4422 ( 46,0%)	140 ( 37,8%)	0,0024
Пол: мужской		5194 ( 54,0%)	230 ( 62,2%)	0,0024
Возраст (лет)	N	9616	370	<b>&lt;0,0001</b>
	MEAN (SD)	53,4 ± 13,6	58,8±12,1	
	MEDIAN	55	60	
	MIN ... MAX	17,0 .. 86,0	30,0 .. 83,0	
	95% CI	53,1 .. 53,7	57,5 .. 60,0	
Масса тела (кг)	N	9616	370	<b>&lt;0,0001</b>
	MEAN (SD)	75,2±17,5	71,7±16,5	
	MEDIAN	73,4	70	
	MIN ... MAX	30,6 .. 194,6	35,3 .. 133,2	
	95% CI	74,8 .. 75,5	70,0 .. 73,4	
Объем общей воды организма (л) (TBW)	N	7964	204	0,1128
	MEAN (SD)	36,0±7,4	35,2±7,5	
	MEDIAN	35,4	34,4	
	MIN ... MAX	14,3 .. 72,8	19,3 .. 58,4	
	95% CI	35,9 .. 36,2	34,2 .. 36,2	
Объем распределения мочевины (л) (V Urea BCM)	N	7964	204	0,108
	MEAN (SD)	34,1±7,3	33,2±7,3	
	MEDIAN	33,5	32,5	
	MIN ... MAX	11,8 .. 69,8	17,6 .. 57,4	
	95% CI	33,9 .. 34,2	32,2 .. 34,2	
Площадь поверхности тела (м <sup>2</sup> )	N	9468	366	0,9765
	MEAN (SD)	1,9 ± 0,2	1,9 ± 0,2	
	MEDIAN	1,9	1,9	
	MIN ... MAX	1,1 .. 3,3	1,3 .. 2,9	
	95% CI	1,9 .. 1,9	1,8 .. 1,9	
Индекс массы тела (кг/м <sup>2</sup> )	N	9606	370	<b>&lt;0,0001</b>
	MEAN (SD)	26,7±5,7	25,5 ± 5,7	
	MEDIAN	26	25	
	MIN ... MAX	14,1 .. 53,2	13,4 .. 47,2	
	95% CI	26,6 .. 26,9	24,9 .. 26,1	
Эффективное недельное время диализа (мин)	N	9210	304	<b>&lt;0,0001</b>
	MEAN (SD)	784,2 ± 140,2	731,6 ± 372,2	
	MEDIAN	790	733,5	
	MIN ... MAX	150,0 .. 4979,0	197,0 .. 4017,0	
	95% CI	781,3 .. 787,1	689,6 .. 773,6	
Инфузионный объем (л)	N	9600	370	<b>&lt;0,0001</b>
	MEAN (SD)	24,6±4,3	23,0 ± 4,7	
	MEDIAN	23,7	22,4	
	MIN ... MAX	0,5 .. 69,4	1,9 .. 43,8	
	95% CI	24,5 .. 24,7	22,6 .. 23,5	
Конвекционный объем (л)	N	9600	370	<b>&lt;0,0001</b>
	MEAN (SD)	27,0±4,4	25,3±5,0	
	MEDIAN	26	24,7	
	MIN ... MAX	0,5 .. 71,2	2,0 .. 46,0	
	95% CI	26,9 .. 27,1	24,8 .. 25,8	
Длительность лечения на диализе (мес)	N	9541	370	0,3597
	MEAN (SD)	62,9±54,4	62,6 ± 58,9	
	MEDIAN	47	43	
	MIN ... MAX	1,0 .. 348,0	2,0 .. 295,0	
	95% CI	61,8 .. 64,0	56,6 .. 68,6	



### 3.2. Результаты исследования лабораторных показателей у пациентов

Был проведен сравнительный анализ групп пациентов по таким параметрам, как уровень кальция, фосфора, альбумина, гемоглобина,  $\beta$ 2-микроглобулина, СРБ, паратгормона, Кt/V, оцененного по блоку ОСМ, выявивший существенный вклад в качестве независимых предикторов смерти уровней кальция, альбумина, гемоглобина,  $\beta$ 2-микроглобулина, СРБ. Уровни ПТГ и фосфора достоверно не отличались в сравниваемых группах. Среднее значение уровня кальция в группе живых пациентов было статистически достоверно ниже и составляло  $2,2 \pm 0,2$  ммоль/л. Что касается уровня альбумина, то его среднее значение в группе живых пациентов было достоверно выше  $40,6 \pm 3,2$  г/л, чем в группе умерших пациентов, где среднее значение альбумина составило  $38,7 \pm 4,3$  г/л. Также средний уровень  $\beta$ 2-микроглобулина в группе живых пациентов был достоверно ниже  $23,8 \pm 7,0$  г/л, чем в группе умерших пациентов  $25,2 \pm 8,1$  г/л. Оценка среднего уровня гемоглобина в обеих группах выявила достоверную разницу показателей средних величин: в группе живых пациентов средний уровень гемоглобина составил  $110,4 \pm 14,9$  г/л и был выше, чем в группе умерших пациентов –  $105,6 \pm 17,9$  г/л. Существенное отличие средних показателей было выявлено при оценке уровня С-реактивного белка (СРБ). Среднее значение СРБ у живых пациентов составило  $7,8 \pm 15,7$  г/л, у умерших пациентов  $19,7$  г/л, стандартное отклонение  $43,3$  г/л.

Сравнение основных лабораторных показателей в группах живых и умерших пациентов представлено в таблице 6.

Таблица 6. - Сравнение основных лабораторных показателей в группах живых и умерших пациентов

Группы и параметры пациентов	Статистический показатель	живые	умерли	Статистическая значимость различий (p)
Кальций (ммоль/л)	N	43550	954	<b>&lt;0,0001</b>
	MEAN (SD)	2,2 ± 0,2	2,3 ± 0,2	
	MEDIAN	2,2	2,2	
	MIN ... MAX	1,0..3,7	1,5..3,0	
	95% CI	2,2..2,2	2,2..2,3	
Альбумин (г/л)	N	44023	1008	<b>&lt;0,0001</b>
	MEAN (SD)	40,6 ± 3,2	38,7 ± 4,3	
	MEDIAN	41	39	
	MIN ... MAX	13,0 .. 71,0	18,2 .. 49,0	
	95% CI	40,5 .. 40,6	38,4 .. 38,9	
ОСМ Kt/V	N	43997	979	<b>&lt;0,0001</b>
	MEAN (SD)	1,7 ± 0,3	1,7 ± 0,3	
	MEDIAN	1,7	1,6	
	MIN ... MAX	0,5 .. 6,4	0,7 .. 3,0	
	95% CI	1,7 .. 1,7	1,7 .. 1,7	
β2-микροглобулин (г/л)	N	43193	997	<b>&lt;0,0001</b>
	MEAN (SD)	23,8 ± 7,0	25,2 ± 8,1	
	MEDIAN	23,3	23,7	
	MIN ... MAX	1,5 .. 80,0	5,4 .. 85,1	
	95% CI	23,8 .. 23,9	24,7 .. 25,7	
Гемоглобин (г/л)	N	44244	1016	<b>&lt;0,0001</b>
	MEAN (SD)	110,4 ± 14,9	105,6 ± 17,9	
	MEDIAN	111	106	
	MIN ... MAX	12,0 .. 176,0	34,0 .. 167,0	
	95% CI	110,2 .. 110,5	104,5 .. 106,7	
С-реактивный белок (г/л)	N	43735	1007	<b>&lt;0,0001</b>
	MEAN (SD)	7,8 ± 15,7	19,7± 43,3	
	MEDIAN	3,4	6,6	
	MIN ... MAX	0,0 .. 500,0	0,1 .. 521,1	
	95% CI	7,6 .. 7,9	17,0 .. 22,4	
Паратиреоидный гормон (пг\л)	N	43799	1006	0,5496
	MEAN (SD)	557,9±571,6	639,1±746,9	
	MEDIAN	378	368	
	MIN ... MAX	1,0 .. 9524,0	6,0 .. 5057,0	
	95% CI	552,6 .. 63,3	592,9 .. 685,3	
Паратиреоидный гормон (скорректированный) (пг\л)	N	43796	1006	0,3347
	MEAN (SD)	494,1±501,9	547,7± 660,9	
	MEDIAN	335	321	
	MIN ... MAX	1,0 .. 7327,0	5,0 .. 4474,0	
	95% CI	489,4 .. 498,8	506,8 .. 588,5	
Фосфор (ммоль/л)	N	44142	1014	0,2154
	MEAN (SD)	1,6 ± 0,5 )	1,6 ± 0,5	
	MEDIAN	1,5	1,5	
	MIN ... MAX	0,2 .. 5,2	0,3 .. 4,5	
	95% CI	1,6 .. 1,6	1,6 .. 1,6	

### **3.3. Результаты исследования нормализованных показателей инфузионного и конвекционного объемов замещения в группах пациентов**

С целью улучшения прогнозов пациентов и выживаемости в качестве потенциально модифицируемых факторов рассматривались инфузионный (IV) и конвекционный объемы (CV). Учитывая большую вариативность антропометрических параметров популяции пациентов, была предпринята попытка нормализовать вышеуказанные объемы к индивидуальным параметрам пациента: массе тела, индексу массы тела, площади поверхности тела, общему объему воды организма и объему распределения мочевины, а также оценить корреляцию уже этих нормализованных параметров с выживаемостью пациентов.

Нормализованные показатели инфузионного ( $p=0,32$ ) и конвекционного ( $p=0,5182$ ) объемов к массе тела не различались в группах живых и умерших пациентов.

Также не было выявлено различий в нормализованных показателях инфузионного ( $p=0,8928$ ) и конвекционного ( $p=0,7999$ ) объемов к индексу массы тела в обеих исследуемых группах.

Сравнение нормализованных показателей инфузионного ( $p=0,0067$ ) и конвекционного ( $p=0,0268$ ) объемов к общему объему воды в организме выявила достоверно значимые различия в сравниваемых группах живых и умерших пациентов.

Сравнение нормализованных объемов к площади поверхности тела выявило статистически значимые отличия в группах живых и умерших пациентов. Среднее значение нормализованного инфузионного объема к площади поверхности тела было достоверно выше в группе живых пациентов –  $13,3 \pm 2,3$  л/м<sup>2</sup>, в сравнении с умершими –  $12,7 \pm 2,6$  л/м<sup>2</sup> ( $p<0,001$ ). Подобные различия выявлены и в нормализованном к площади поверхности тела показателе конвекционного объема. Средний нормализованный к площади

поверхности тела конвекционный объем в группе живых пациентов составил  $14,5 \pm 2,4$  л/м<sup>2</sup>, а в группе умерших пациентов –  $14,0 \pm 2,7$  л/м<sup>2</sup> ( $p < 0,001$ ). Различия в средних показателях инфузионного и конвекционного объемов, нормализованных к объему распределения мочевины в сравниваемых группах пациентов, выявили статистически достоверное различие только в отношении инфузионного объема, нормализованного к объему распределения мочевины ( $p = 0,0299$ ). В отношении конвекционного объема, нормализованного к объему распределения мочевины статистически достоверного различия получено не было ( $p = 0,0907$ ). Сравнение нормализованных показателей инфузионных и конвекционных объемов к индивидуальным параметрам пациентов представлены в таблице 7.

Таблица 7. - Сравнение нормализованных величин инфузионных и конвекционных объемов замещения в группах изучаемых пациентов

Группы и параметры пациентов	Статистический показатель	живые	умерли	Статистическая значимость различий (p)
инфузионный объем / масса тела, [л/кг]	N MEAN (SD) MEDIAN MIN ... MAX 95% CI	9604 0,3±0,1 0,3 0,0 .. 1,0 0,3 .. 0,3	370 0,3±0,1 0,3 0,0 .. 0,7 0,3 .. 0,3	0,32
конвекционный объем /масса тела, [л/кг]	N MEAN (SD) MEDIAN MIN ... MAX 95% CI	9604 0,4±0,1 0,4 0,0 .. 1,0 0,4 .. 0,4	370 0,4±0,1 0,4 0,0 .. 0,7 0,4 .. 0,4	0,5182
инфузионный объем / площадь поверхности тела, [л/м <sup>2</sup> ]	N MEAN (SD) MEDIAN MIN ... MAX 95% CI	9458 13,3±2,3 13 0,3 .. 33,1 13,2 .. 13,3	366 12,7±2,6 12,4 1,0 .. 23,0 12,5 .. 13,0	<b>&lt;0,0001</b>
конвекционный объем / площадь поверхности тела, [л/м <sup>2</sup> ]	N MEAN (SD) MEDIAN MIN ... MAX 95% CI	9458 14,5±2,4 14,3 0,3 .. 34,8 14,5 .. 14,6	366 14,0±2,7 13,7 1,1 .. 24,1 13,7 .. 14,2	<b>&lt;0,0001</b>
инфузионный объем / индекс массы тела, [л/кг]	N MEAN (SD) MEDIAN MIN ... MAX 95% CI	9596 0,9±0,2 0,9 0,0 .. 3,0 0,9 .. 1,0	370 0,9±0,2 0,9 0,1 .. 1,8 0,9 .. 1,0	0,8928
конвекционный объем / индекс массы тела, [л/кг]	N MEAN (SD) MEDIAN MIN ... MAX 95% CI	9596 1,0±0,2 1 0,0 .. 3,1 1,0 .. 1,0	370 1,0±0,2 1 0,1 .. 1,8 1,0 .. 1,1	0,7999
инфузионный объем / объем общей воды организма, [л/л]	N MEAN (SD) MEDIAN MIN ... MAX 95% CI	9165 0,7±0,2 0,7 0,1 .. 1,9 0,7 .. 0,7	324 0,7±0,2 0,7 0,4 .. 1,4 0,7 .. 0,7	<b>0,0067</b>
конвекционный объем / объем общей воды организма, [л/л]	N MEAN (SD) MEDIAN MIN ... MAX 95% CI	9165 0,8±0,2 0,7 0,1 .. 2,0 0,8 .. 0,8	324 0,7±0,2 0,7 0,4 .. 1,5 0,7 .. 0,8	<b>0,0268</b>
инфузионный объем / объем распределения мочевины, [л/л]	N MEAN (SD) MEDIAN MIN ... MAX 95% CI	9165 0,7±0,2 0,7 0,1 .. 2,0 0,7 .. 0,7	324 0,7±0,2 0,7 0,4 .. 1,5 0,7 .. 0,7	<b>0,0299</b>
конвекционный объем/объем распределения мочевины, [л/л]	N MEAN (SD) MEDIAN MIN ... MAX 95% CI	9165 0,8±0,2 0,8 0,1 .. 2,2 0,8 .. 0,8	324 0,8±0,2 0,8 0,4 .. 1,6 0,8 .. 0,8	0,0907

### **3.4. Результаты исследования пороговых значений нормализованных показателей инфузионного и конвекционного объемов замещения в группах пациентов**

Следующей целью нашего исследования было выявление пороговых значений нормализованных показателей инфузионного и конвекционного объемов, для проверки возможности определять с их помощью высокий риск летальности. Для поиска таких пороговых значений был использован метод анализа популяции пациентов по квартилям, как самый простой метод, имеющий очевидную валидность. Именно квартили были выбраны в нашем исследовании, поскольку количество умерших пациентов было сравнительно малым, а деление на большее число групп (квинтили, децили) привело бы к «скачкам» при определении границ. Анализировалась смертность внутри квартиля. Только в том случае, если при переходе от квартиля к квартилю она менялась существенно, то соответствующая величина выбиралась в качестве границы. Для этого все пациенты были ранжированы по значениям исследуемого параметра, а затем разделены на 4 равные подгруппы. Первая подгруппа включала пациентов с наиболее низкими значениями отношения инфузионный объем к площади поверхности тела (менее  $11,8 \text{ л/м}^2$ ), вторая подгруппа включала пациентов со значениями данного показателя в пределах  $11,8 - 12,9 \text{ л/м}^2$ , третья – от  $13,0$  до  $14,4 \text{ л/м}^2$  и, наконец, четвертая – свыше  $14,4 \text{ л/м}^2$ . Затем была проведена оценка числа умерших в каждой из этих четырех подгрупп. Как видно из таблицы 8, умершие с большей вероятностью находились в группах с пониженным отношением изучаемого показателя. В группе со значением менее  $11,8 \text{ л/м}^2$  умершие составили 5,4%, тогда как в группе, имевшей значения, превышавшие  $14,4 \text{ л/м}^2$ , умершие составляли менее 2,7%. Видно, что разница между первой и четвертой группой в числе умерших составляла почти два раза ( $p = 0,0002$ ), что позволяет расценивать значение нормализованного показателя отношения инфузионный объем к

площади поверхности тела  $11,8 \text{ л/м}^2$  как пороговое, ассоциированное с большим риском смерти (см. таблицу 8).

Таблица 8. - Квартили распределения подгрупп пациентов по величине отношения инфузионного объема к площади поверхности тела

Диапазоны величины соотношения инфузионного объема к площади поверхности тела		Число и % живых или умерших пациентов		
		Группа живых пациентов	Группа умерших пациентов	Всего
Подгруппа 1	менее $11,8 \text{ л/м}^2$	1124 / 94,61 %	64 / 5,39 %	1188
Подгруппа 2	$11,8 - 12,9 \text{ л/м}^2$	1138 / 95,79 %	50 / 4,21 %	1188
Подгруппа 3	$13,0 - 14,4 \text{ л/м}^2$	1152 / 96,89 %	37 / 3,11 %	1189
Подгруппа 4	свыше $14,4 \text{ л/м}^2$	1156 / 97,31 %	32 / 2,69 %	1188
Всего		4570	183	4753
Отсутствует наблюдений = 80				

Аналогичное распределение умерших пациентов по группам было получено при сортировке популяции пациентов на четыре равные подгруппы по значению соотношения конвекционного объема к площади поверхности тела (см. таблицу 9).

Таблица 9. - Квартили распределения подгрупп пациентов по величине отношения конвекционного объема к площади поверхности тела

Диапазоны величины соотношения конвекционного объема к площади поверхности тела		Число и % живых или умерших пациентов		
		Группа живых пациентов	Группа умерших пациентов	Всего
Подгруппа 1	Менее $13,07 \text{ л / м}^2$	1122 / 94,44 %	66 / 5,56 %	1188
Подгруппа 2	$13,07 - 14,26 \text{ л / м}^2$	1141 / 96,04 %	47 / 3,96 %	1188
Подгруппа 3	$14,27 - 15,63 \text{ л / м}^2$	1151 / 96,80 %	38 / 3,20 %	1189
Подгруппа 4	Более $15,63 \text{ л / м}^2$	1156 / 97,31 %	32 / 2,69 %	1188
Всего		4570	183	4753
Отсутствует наблюдений = 80				

В первой подгруппе в таблице 9 с соотношением конвекционного объема к площади поверхности тела менее  $13,07 \text{ л/м}^2$  число умерших было самым большим и составило 5,56% от числа исследуемых пациентов. В подгруппе 2 с исследуемым параметром  $13,07-14,26 \text{ л/м}^2$  число умерших составило 3,96%,

в подгруппе 3 с величиной нормализованного отношения 14,27-15,63 л/м<sup>2</sup> число умерших составило 3,2%, а в четвертой подгруппе с отношением конвекционного объема к площади поверхности тела более 15,63 л/м<sup>2</sup> число умерших пациентов было минимальным 2,69%. Как видно из этой таблицы соотношение конвекционного объема к площади поверхности тела менее 13,07 л/м<sup>2</sup> ассоциировалось с большей смертностью пациентов.

Таким же способом все пациенты были сначала ранжированы по значениям отношения инфузионного объема к массе тела, а затем также разделены на 4 равные подгруппы. Первая подгруппа включала пациентов с наиболее низкими значениями отношения инфузионного объема к массе тела (менее 0,28 л/кг), Вторая подгруппа включала пациентов со значениями данного показателя в пределах 0,28-0,32 л/кг, третья – от 0,33 до 0,38 л/кг и, наконец, четвертая – свыше 0,38 л/кг. Затем было оценено, количество умерших в каждой из этих четырех подгрупп (см. таблицу 10).

Таблица 10. - Квартили распределения подгрупп пациентов по величине отношения инфузионного объема к массе тела

Диапазоны величины соотношения инфузионного объема к массе тела		Число и % живых или умерших пациентов		
		Группа живых пациентов	Группа умерших пациентов	Всего
Подгруппа 1	Менее 0,28 л/кг	1152 / 95,52 %	54 / 4,48 %	1206
Подгруппа 2	0,28 - 0,32 л/кг	1164 / 96,44 %	43 / 3,56 %	1207
Подгруппа 3	0,33 - 0,38 л/кг	1161 / 96,19 %	46 / 3,81 %	1207
Подгруппа 4	Более 0,38 л/кг	1165 / 6,52 %	42 / 3,48 %	1207
Всего		4642	185	4827
Отсутствует наблюдений = 6				

Анализ данных таблицы 10 показал, что процент смертельных случаев в группе умерших пациентов имеет близкие значения практически во всех четырех подгруппах. Несколько большее количество умерших находилось в подгруппе с соотношением инфузионного объема к массе тела менее 0,28 л/кг – 4,48%, тогда как в следующих трех подгруппах число умерших было приблизительно одинаковое 3,56%, 3,81% и 3,48%. Это говорит о возможном



отсутствии порогового значения у нормализованного показателя соотношения инфузионного объема к массе тела, что не позволяет использовать этот показатель для оценки вероятности возможной летальности пациентов.

При анализе популяции пациентов и ранжировании их на четыре равные подгруппы по соотношению конвекционного объема к массе тела, процент числа умерших пациентов во всех четырех подгруппах также был приблизительно одинаков (см. таблицу 11).

Таблица 11. - Распределение подгрупп пациентов по квартилям по величине отношения конвекционный объем / масса тела

Диапазоны величины соотношения конвекционного объема к массе тела		Число и % живых или умерших пациентов		
		Группа живых пациентов	Группа умерших пациентов	Всего
Подгруппа 1	Менее 0,31 л/кг	1155 / 95,77 %	51 / 4,23 %	1206
Подгруппа 2	0,31 - 0,35 л/кг	1165 / 96,52 %	42 / 3,48 %	1207
Подгруппа 3	0,36 - 0,42 л/кг	1156 / 95,77 %	51 / 4,23 %	1207
Подгруппа 4	Более 0,42 л/кг	1166 / 96,60 %	41 / 3,40 %	1207
Всего		4642	185	4827
Отсутствует наблюдений = 6				

Анализ данных таблицы 11 показал, что в подгруппе 1 пациентов с соотношением конвекционного объема к массе тела менее 0,31 л/кг процент числа умерших составил 4,23%, в подгруппе 2 с соотношением конвекционного объема к массе тела 0,31 - 0,35 л/кг их было 3,48%, в подгруппе 3 пациентов с соотношением конвекционного объема к массе тела 0,36 - 0,42 л/кг было 4,23%, и в четвертой подгруппе с нормализованным параметром более 0,42 л/кг их было только 3,4%.

Также все группы наблюдаемых диализных пациентов анализировались по нормализованному отношению инфузионного объема к индексу массы тела. Все пациенты были разбиты на 4 одинаковые подгруппы (см. таблицу 12).

Таблица 12. - Квартили распределения подгрупп пациентов по величине отношения инфузионного объема к индексу массы тела

Диапазоны величины соотношения инфузионного объема к индексу массы тела		Число и % живых или умерших пациентов		
		Группа живых пациентов	Группа умерших пациентов	Всего
Подгруппа 1	Менее 0,79 лм <sup>2</sup> /кг	1162 / 96,43 %	43 / 3,57 %	1205
Подгруппа 2	0,79 - 0,91 лм <sup>2</sup> /кг	1154 / 95,69 %	52 / 4,31 %	1206
Подгруппа 3	0,92 - 1,07 лм <sup>2</sup> /кг	1167 / 96,77 %	39 / 3,23 %	1206
Подгруппа 4	Более 1,07 лм <sup>2</sup> /кг	1155 / 95,77 %	51 / 4,23 %	1206
Всего		4638	185	4823
Отсутствует наблюдений= 10				

Анализ данных таблицы 12 показал, что в первой подгруппе пациентов с нормализованным отношением инфузионного объема к индексу массы тела менее 0,79 лм<sup>2</sup>/кг процент числа умерших составил 3,57%. Во второй подгруппе со значениями нормализованного параметра 0,79 - 0,91 лм<sup>2</sup>/кг процент числа умерших составил 4,31%, в третьей подгруппе с исследуемым соотношением 0,92 - 1,07 лм<sup>2</sup>/кг процент числа умерших составил 3,23%. В подгруппе 4 пациентов с отношением инфузионного объема к индексу массы тела более 1,07 лм<sup>2</sup>/кг число умерших вновь повысилось до 4,23%. Из данных таблицы 12 также видно, что процент числа умерших пациентов было приблизительно одинаков во всех подгруппах и поэтому не было выявлено достоверной связи уровня смертности с величиной нормализованного параметра.

Аналогичным образом обе группы пациентов были ранжированы на 4 равные подгруппы по параметру отношения конвекционного объема к индексу массы тела (см. таблицу 13).

Анализ данных таблицы 13 показал, что в первой подгруппе пациентов с отношением конвекционного объема к индексу массы тела менее 0,78 лм<sup>2</sup>/кг процент числа умерших составил 3,73%. Во второй подгруппе со значениями нормализованного параметра 0,78 - 1,01 лм<sup>2</sup>/кг процент числа умерших составил 3,98%, причем в третьей подгруппе с диапазоном нормализованного отношения 1,02 - 1,17 лм<sup>2</sup>/кг процент числа умерших также значимо не

отличался и составил 3,57%. В подгруппе 4 у пациентов с отношением конвекционного объема к индексу массы тела более 1,17 лм<sup>2</sup>/кг процент числа умерших был несколько выше - 4,06%.

Таблица 13. - Квартили распределения подгрупп пациентов по величине отношения конвекционного объема к индексу массы тела

Диапазоны величины соотношения конвекционного объема к индексу массы тела		Число и % живых или умерших пациентов		
		Группа живых пациентов	Группа умерших пациентов	Всего
Подгруппа 1	Менее 0,78 л м <sup>2</sup> /кг	1160 / 96,27 %	45 / 3,73 %	1205
Подгруппа 2	0,78 - 1,01 л м <sup>2</sup> /кг	1158 / 96,02 %	48 / 3,98 %	1206
Подгруппа 3	1,02 - 1,17 л м <sup>2</sup> /кг	1163 / 96,43 %	43 / 3,57 %	1206
Подгруппа 4	Более 1,17 л м <sup>2</sup> /кг	1157 / 95,94 %	49 / 4,06 %	1206
Всего		4638	185	4823
Отсутствует наблюдений = 10				

Из данных таблицы 13 также видно, что процент числа умерших пациентов был приблизительно одинаковым во всех группах. Несколько большая смертность в четвертой группе, по-видимому, может быть объяснена большим объемом ультрафильтрации во время процедуры, а также повышенной степенью гидратации пациентов на фоне существенных междиализных прибавок веса.

Нами также проводились ранжирование и разбивка по подгруппам пациентов по нормализованному отношению инфузионного объема к общему объему воды в организме (см. таблицу 14).

Таблица 14. - Квартили распределения подгрупп пациентов по величине отношения инфузионного объема к общему объему воды в организме

Диапазоны величины соотношения инфузионного объема к общему объему воды в организме		Число и % живых или умерших пациентов		
		Группа живых пациентов	Группа умерших пациентов	Всего
Подгруппа 1	Менее 0,59 л/л	1093 / 95,29 %	54 / 4,71 %	1147
Подгруппа 2	0,59 - 0,66 л/л	1115 / 97,13 %	33 / 2,87 %	1148
Подгруппа 3	0,67 - 0,77 л/л	1105 / 96,25 %	43 / 3,75 %	1148
Подгруппа 4	Более 0,77 л/л	1115 / 97,21 %	32 / 2,79 %	1147
Всего		4428	162	4590
Отсутствует наблюдений = 243				

Анализ данных таблицы 14 показал, что в первой подгруппе пациентов с отношением инфузионного объема к объёму общей воды в организме менее 0,59 л/л процент числа умерших пациентов был максимальным - 4,71%, тогда как во второй подгруппе с нормализованным параметром 0,59 - 0,66 л/л процент числа умерших пациентов был достоверно меньше и составил 2,87%. В третьей подгруппе с нормализованным показателем 0,67 - 0,77 л/л процент числа умерших пациентов составил 3,75%, а в четвертой подгруппе пациентов с отношением инфузионного объема к общей воде организма более 0,77 л/л этот процент составил 2,79%. Из данных таблицы 14 видно, что именно пороговое значение уровня 0,59 л/л отношения инфузионного объема к объёму общей воды в организме может определять высокий риск смерти.

При ранжировании и разбивке пациентов на подгруппы по отношению конвекционный объем к общему объёму воды в организме также были выделены 4 равные по количеству пациентов подгруппы. Первая подгруппа с нормализованным параметром менее 0,65 л/л, вторая подгруппа с нормализованным диапазоном изучаемого параметра 0,65 - 0,73 л/л, третья подгруппа с диапазоном 0,74 - 0,85 л/л и четвертая подгруппа пациентов с отношением более 0,85 л/л (см. таблицу 15).

Таблица 15. - Квартили распределения подгрупп пациентов по величине отношения конвекционного объема к общему объёму воды в организме

Диапазоны величины соотношения конвекционного объема к общему объёму воды в организме		Число и % живых или умерших пациентов		
		Группа живых пациентов	Группа умерших пациентов	Всего
Подгруппа 1	Менее 0,65 л/л	1099 / 95,82	48 / 4,18	1147
Подгруппа 2	0,65 - 0,73 л/л	1107 / 96,43	41 / 3,57	1148
Подгруппа 3	0,74 - 0,85 л/л	1110 / 96,69	38 / 3,31	1148
Подгруппа 4	Более 0,85 л/л	1112 / 96,95	35 / 3,05	1147
Всего		4428	162	4590
Отсутствует наблюдений = 243				

Анализ данных таблицы 15 показал, что в первой подгруппе пациентов процент числа умерших пациентов оказался несколько выше - 4,18%, чем во второй подгруппе - 3,57%, а также в третьей - 3,31% и четвертой - 3,05% подгруппах. Однако эта разница в процентах числа умерших пациентов по квартилям достоверно незначима и потому не может служить основанием для выделения порогового значения нормализованного отношения конвекционного объема к общей воде организма.

Ранжирование пациентов и разбивка их на четыре равные подгруппы также проводилась применительно и к отношению инфузионного объема к объему распределения мочевины в организме (см. таблицу 16).

Таблица 16. - Квартили распределения подгрупп пациентов по величине отношения инфузионного объема к объему распределения мочевины в организме

Диапазоны величины соотношения инфузионного объема к объему распределения мочевины в организме		Число и % живых или умерших пациентов		
		Группа живых пациентов	Группа умерших пациентов	Всего
Подгруппа 1	Менее 0,62 л/л	1094 / 95,38	53 / 4,62	1147
Подгруппа 2	0,62-0,70 л/л	1114 / 97,04	34 / 2,96	1148
Подгруппа 3	0,71-0,83 л/л	1106 / 96,34	42 / 3,66	1148
Подгруппа 4	Более 0,83 л/л	1114 / 97,12	33 / 2,88	1147
Всего		4428	162	4590
Отсутствует наблюдений = 243				

Были сформированы равные подгруппы с величиной нормализованного отношения менее 0,62 л/л в первой подгруппе, 0,62 - 0,70 л/л во второй подгруппе, 0,71-0,83 л/л в третьей подгруппе и более 0,83 л/л в четвертой. При сравнении процента числа умерших пациентов в разных подгруппах их числовое значение было достоверно выше в первой группе и составило 4,62%. Процент числа умерших пациентов во второй подгруппе составил 2,96%, в третьей подгруппе 3,66% и в четвертой 2,88% и их различие не было статистически значимым. Поэтому можно предположить, что снижение

нормализованного объема к объему распределения мочевины в организме до значения менее 0,62 л/л на 1 л будет связано с большим риском летального исхода.

По нормализованному параметру отношения конвекционного объема к объему распределения мочевины в организме также проводился аналогичный метод исследования. В четырех равных подгруппах пациенты были ранжированы по диапазонам значений параметра следующим образом: в первой подгруппе с численным значением отношения конвекционного объема к объему распределения мочевины в организме менее 0,69 л/л; во второй подгруппе с диапазоном нормализованного показателя от 0,69 до 0,77 л/л; в третьей - с диапазоном нормализованного показателя от 0,78 до 0,90 л/л; и в четвертой подгруппе - более 0,90 л/л. Самый большой процент количества умерших пациентов оказался в первой подгруппе - 4,27%, где были самые низкие значения - менее 0,69 л/л - нормализованного отношения конвекционного объема к объему распределения мочевины (см. таблицу 17).

Таблица 17. - Квартили распределения подгрупп пациентов по величине отношения конвекционного объема к объему распределения мочевины в организме

Диапазоны величины соотношения конвекционного объема к объему распределения мочевины в организме		Число и % живых или умерших пациентов		
		Группа живых пациентов	Группа умерших пациентов	Всего
Подгруппа 1	Менее 0,69 л/л	1098 / 5,73	49 / 4,27	1147
Подгруппа 2	0,69 - 0,77 л/л	1110 / 96,69	38 / 3,31	1148
Подгруппа 3	0,78 - 0,90 л/л	1108 / 96,52	40 / 3,48	1148
Подгруппа 4	Более 0,90 л/л	1112 / 96,95	35 / 3,05	1147
Всего		4428	162	4590
Отсутствует наблюдений = 243				

Помимо выявления средних значений проводились ранжирование пациентов и разбивка на четыре равные подгруппы по медианным значениям всех нормализованных параметров. Так, в таблице 18 представлены ранжирование и разбивка по подгруппам пациентов по медиане нормализованного значения отношения инфузионного объема к массе тела

пациента. В первой подгруппе были пациенты с нормализованным отношением инфузионного объема к массе тела пациента (медиана) менее 0,28 л/кг, во второй подгруппе - со значениями в диапазоне 0,28 - 0,32 л/кг, в третьей подгруппе 0,33 - 0,38 л/кг, и, в четвертой подгруппе - более 0,38 л/кг. При сравнении процентов количества умерших пациентов в разных подгруппах их процентные значения оказались приблизительно равными во второй (3,4%), третьей (3,73%) и четвертой (3,56%) подгруппах. Несколько выше частота умерших пациентов была в первой группе (4,64%), но разница эта была статистически незначима.

Таблица 18. - Квартили распределения подгрупп пациентов по медиане отношения инфузионного объема к массе тела

Диапазоны величины медианного соотношения инфузионного объема к массе тела		Число и % живых или умерших пациентов		
		Группа живых пациентов	Группа умерших пациентов	Всего
Подгруппа 1	Менее 0,28 л/кг	1150 / 95,36 %	56 / 4,64 %	1206
Подгруппа 2	0,28 - 0,32 л/кг	1166 / 96,60 %	41 / 3,40 %	1207
Подгруппа 3	0,33 - 0,38 л/кг	1162 / 96,27 %	45 / 3,73 %	1207
Подгруппа 4	Более 0,38 л/кг	1164 / 96,44 %	43 / 3,56 %	1207
Всего		4642	185	4827
Отсутствует наблюдений = 6				

При анализе обеих групп пациентов и ранжировании их на четыре равные подгруппы по медианному значению соотношения конвекционного объема к массе тела, процент числа умерших пациентов во всех четырех подгруппах был приблизительно одинаков (см. таблицу 19). Анализ данных таблицы 19 показал, что в подгруппе 1 у пациентов с медианным значением соотношения конвекционного объема к массе тела менее 0,31 л/кг процент частоты умерших был 4,23%, в подгруппе 2 с медианным соотношением конвекционного объема к массе тела 0,31 - 0,35 л/кг процент частоты умерших составил 3,65%, в подгруппе 3 у пациентов с соотношением конвекционного объема к массе тела 0,36-0,42 л/кг этот процент имел значение 3,89%, а в

четвертой подгруппе с нормализованным параметром более 0,42 л/кг значение частоты таких случаев составило 3,56%. То есть, из таблицы 19 видно, что частота встречаемости умерших пациентов в различных группах достоверно значимо не различалась. Поэтому такая медианная оценка показала, что нет возможности использовать этот параметр в качестве порогового значения в практике.

Таблица 19. - Квартили распределения подгрупп пациентов по медиане отношения конвекционного объема к массе тела

Диапазоны величины медианного соотношения конвекционного объема к массе тела		Число и % живых или умерших пациентов		
		Группа живых пациентов	Группа умерших пациентов	Всего
Подгруппа 1	Менее 0,31 л/кг	1155 / 95,77 %	51 / 4,23 %	1206
Подгруппа 2	0,31 - 0,35 л/кг	1163 / 96,35 %	44 / 3,65 %	1207
Подгруппа 3	0,36 - 0,42 л/кг	1160 / 96,11 %	47 / 3,89 %	1207
Подгруппа 4	Более 0,42 л/кг	1164 / 96,44 %	43 / 3,56 %	1207
Всего		4642	185	4827
Отсутствует наблюдений = 6				

В следующей таблице 20 приведены подгруппы пациентов, ранжированные по медианным значениям нормализованного отношения инфузионного объема к площади поверхности тела.

Таблица 20. - Квартили распределения подгрупп пациентов по медиане отношения инфузионного объема к площади поверхности тела

Диапазоны величины медианного соотношения инфузионного объема к площади поверхности тела		Число и % живых или умерших пациентов		
		Группа живых пациентов	Группа умерших пациентов	Всего
Подгруппа 1	Менее 11,79 л/ м <sup>2</sup>	1120 / 94,28 %	68 / 5,72 %	1188
Подгруппа 2	11,79-12,92 л/ м <sup>2</sup>	1143 / 96,21 %	45 / 3,79 %	1188
Подгруппа 3	12,93-14,24 л/ м <sup>2</sup>	1149 / 96,64 %	40 / 3,36 %	1189
Подгруппа 4	Более 14,24 л/ м <sup>2</sup>	1158 / 97,47 %	30 / 2,53 %	1188
Всего		4570	183	4753
Отсутствует наблюдений = 80				



Так же, как и в случае со средними значениями этого нормализованного параметра, прослеживалось различное соотношение частоты умерших пациентов в разных подгруппах. В первой подгруппе с медианной величиной нормализованного отношения инфузионного объема к площади поверхности тела менее  $11,79 \text{ л/м}^2$ , частота умерших пациентов в процентах была самой высокой -  $5,72\%$ , тогда как в подгруппе 4 с величиной нормализованного отношения более  $14,24 \text{ л/м}^2$ , частота умерших пациентов оказалась практически в два раза ниже -  $2,53\%$  ( $p < 0,0001$ ). Это позволяет предположить, что вероятность летального исхода была связана с меньшими нормализованными отношениями инфузионного объема к площади поверхности тела (менее  $11,79 \text{ л/ м}^2$ ). При анализе в таблице 20 данных подгрупп пациентов по квартилям медианного соотношения было установлено, что максимальное количество пациентов умерло в первом квартиле (подгруппа 1) с установленным пороговым нормализованным медианным отношением инфузионного объема к площади поверхности тела с конкретным значением  $11,79 \text{ л/м}^2$ , что можно рассматривать в качестве порогового значения этого показателя и использовать полученный результат в клинической практике.

Анализ данных пациентов по квартилям был применен также и в отношении нормализованного медианного показателя конвекционного объема к площади поверхности тела. Из таблицы 21 видно, что в первой подгруппе у пациентов с медианной величиной отношения конвекционного объема к площади поверхности тела (медиана) менее  $13,02 \text{ л/м}^2$  частота умерших пациентов была самой высокой и составила  $5,39\%$ , во второй подгруппе пациентов, в которую были определены пациенты с медианным отношением конвекционного объема к площади поверхности тела  $13,02 - 14,24 \text{ л/ м}^2$  частота в процентах умерших пациентов была также высока и составила  $4,12\%$ , тогда как в третьей подгруппе с медианным отношением  $14,25 - 15,59 \text{ л/м}^2$  смертность пациентов была достоверно ниже и составила  $3,11\%$ . В четвертой подгруппе пациентов с медианной величиной нормализованного

конвекционного объема к площади поверхности тела более 15,59 л/ м<sup>2</sup> частота умерших пациентов была минимальной и составила 2,78%. Так как самые значительные различия в смертности пациентов были между второй и третьей подгруппами, то медианное значение 14,24 л/м<sup>2</sup> нормализованного отношения конвекционного объема к площади поверхности тела следует определить как пороговое пограничное значение, приводящее при переходе этой границы к более высокой летальности (см. таблицу 21).

Таблица 21. - Квартили распределения подгрупп пациентов по медиане отношения конвекционного объема к площади поверхности тела

Диапазоны величины медианного соотношения конвекционного объема к площади поверхности тела		Число и % живых или умерших пациентов		
		Группа живых пациентов	Группа умерших пациентов	Всего
Подгруппа 1	Менее 13,02 л/ м <sup>2</sup>	1124 / 94,61 %	64 / 5,39 %	1188
Подгруппа 2	13,02-14,24 л/ м <sup>2</sup>	1139 / 95,88 %	49 / 4,12 %	1188
Подгруппа 3	14,25-15,59 л/ м <sup>2</sup>	1152 / 96,89 %	37 / 3,11 %	1189
Подгруппа 4	Более 15,59 л/ м <sup>2</sup>	1155 / 97,22 %	33 / 2,78 %	1188
Всего		4570	183	4753
Отсутствует наблюдений = 80				

Ранжирование и разбивка по квартилям (подгруппам) двух основных групп пациентов была проведена и в отношении медианных значений нормализованных показателей отношения инфузионного объема к индексу массы тела. В первой подгруппе пациентов в таблице 22 с нормализованным медианным показателем менее 0,79 лм<sup>2</sup>/кг частота количества умерших пациентов составила 3,73% и практически не отличалась от трех других подгрупп с медианным диапазоном нормализованного параметра отношения инфузионного объема к индексу массы тела: для медианного диапазона второй подгруппы - 0,79-0,92 лм<sup>2</sup>/кг смертность составила 4,06%, в третьей подгруппе с диапазоном 0,92-1,07 лм<sup>2</sup>/кг смертность составила 3,15%, и, соответственно, в четвертой подгруппе с величиной нормализованного отношения более 1,07 лм<sup>2</sup>/кг смертность составляла 4,39% (см. таблицу 22)

Таблица 22. - Квартили распределения подгрупп пациентов по медиане отношения инфузионного объема к индексу массы тела

Диапазоны величины медианного соотношения инфузионного объема к индексу массы тела		Число и % живых или умерших пациентов		
		Группа живых пациентов	Группа умерших пациентов	Всего
Подгруппа 1	Менее 0,79 л м <sup>2</sup> /кг	1160 / 96,27 %	45 / 3,73 %	1205
Подгруппа 2	0,79 - 0,91 л м <sup>2</sup> /кг	1157 / 95,94 %	49 / 4,06 %	1206
Подгруппа 3	0,92 - 1,07 л м <sup>2</sup> /кг	1168 / 96,85 %	38 / 3,15 %	1206
Подгруппа 4	Более 1,07 л м <sup>2</sup> /кг	1153 / 95,61 %	53 / 4,39 %	1206
Всего		4638	185	4823
Отсутствует наблюдений=10				

Затем популяция пациентов была разделена на 4 подгруппы по медианным значениям отношения конвекционного объема к индексу массы тела (см. таблицу 23).

Таблица 23. - Квартили распределения подгрупп пациентов по медиане отношения конвекционного объема к индексу массы тела

Диапазоны величины медианного соотношения конвекционного объема к индексу массы тела		Число и % живых или умерших пациентов		
		Группа живых пациентов	Группа умерших пациентов	Всего
Подгруппа 1	Менее 0,87 л м <sup>2</sup> /кг	1160 / 96,27 %	45 / 3,73 %	1205
Подгруппа 2	0,87-1,01 л м <sup>2</sup> /кг	1156 / 95,85 %	50 / 4,15 %	1206
Подгруппа 3	1,02-1,17 л м <sup>2</sup> /кг	1169 / 96,85 %	38 / 3,15 %	1207
Подгруппа 4	Более 1,17 л м <sup>2</sup> /кг	1153 / 95,68 %	52 / 4,32 %	1205
Всего		4638	185	4823
Отсутствует наблюдений = 10				

В первой подгруппе с отношением менее 0,87 лм<sup>2</sup>/кг число частота умерших пациентов составила 3,73%, во второй подгруппе с диапазоном нормализованного отношения 0,87-1,01 лм<sup>2</sup>/кг частота умерших пациентов было несколько выше и составила 4,15%, в третьей подгруппе с величиной

нормализованного отношения 1,02-1,17 лм2/кг частота умерших пациентов было несколько ниже 3,15%, смертность в четвертой подгруппе с величиной нормализованного показателя более 1,17 лм2/кг составила 4,32%. Учитывая приблизительно равное распределение числа и частоты умерших пациентов по подгруппам пациентов, определить пороговое значение данного нормализованного показателя, ассоциированное с выживаемостью пациентов, оказалось невозможно.

Анализ подгрупп пациентов по квартилям был предпринят по медианным значениям инфузионного объема, нормализованного к объему общей воды в организме (см. таблицу 24).

Таблица 24. - Квартили распределения подгрупп пациентов по медиане отношения инфузионного объема к общему объему воды в организме

Диапазоны величины медианного соотношения инфузионного объема к общему объему воды в организме		Число и % живых или умерших пациентов		
		Группа живых пациентов	Группа умерших пациентов	Всего
Подгруппа 1	Менее 0,59 л/л	1092 / 95,20 %	55 / 4,80 %	1147
Подгруппа 2	0,59 - 0,67 л/л	1116 / 97,21 %	32 / 2,79 %	1148
Подгруппа 3	0,68 - 0,77 л/л	1104 / 96,17 %	44 / 3,83 %	1148
Подгруппа 4	Более 0,77 л/л	1116 / 97,30 %	31 / 2,70 %	1147
Всего		4428	162	4590
Отсутствует наблюдений = 243				

Как видно из таблицы 24 самое большое количество / частота умерших пациентов встречались в первой подгруппе с величиной медианного отношения менее 0,59 л/л, что составило 4,8%. Затем различия в трех других подгруппах пациентов не были столь достоверны. Во второй подгруппе с величиной нормализованного отношения 0,59 - 0,67 л/л смертность пациентов была ниже и составляла 2,79%, в третьей подгруппе пациентов с отношением инфузионного объема к общей воде организма 0,68 - 0,77 л/л смертность была несколько выше и составляла 3,83%, и, наконец, в четвертой подгруппе пациентов, у которых величина этого показателя была более 0,77 л/л,

смертность составила 2,7%. Это означает, что у пациентов с нормализованным отношением инфузионного объема к общей воде организма менее 0,59 л/л риск летального исхода был достоверно выше ( $p = 0,032$ ).

В результате ранжирования и разбивки пациентов по подгруппам соответственно медианным значениям величин отношения конвекционного объема к общему объему воды в организме были получены следующие результаты, представленные в таблице 25.

Самое большое количество умерших пациентов, согласно данным таблицы 25, составило 4,53% и встречалось в первой подгруппе с величиной нормализованного отношения менее 0,65 л/л, тогда как во второй подгруппе с диапазоном величин нормализованного отношения 0,65-0,74 л/л, третьей подгруппе с диапазоном величин нормализованного отношения 0,75-0,84 л/л и четвертой подгруппах с величиной нормализованного отношения более 0,84 л/л, распределение умерших пациентов было приблизительно равным (3,22%; 3,31% и 3,05%, соответственно) (см. таблицу 25).

Таблица 25. - Квартили распределения подгрупп пациентов по медиане отношения конвекционного объема к общему объему воды в организме

Диапазоны величины медианного соотношения конвекционного объема к общему объему воды в организме		Число и % живых или умерших пациентов		
		Группа живых пациентов	Группа умерших пациентов	Всего
Подгруппа 1	Менее 0,65 л/л	1095 / 95,47 %	52 / 4,53 %	1147
Подгруппа 2	0,65-0,74 л/л	1111 / 96,78 %	37 / 3,22 %	1148
Подгруппа 3	0,75-0,84 л/л	1110 / 96,69 %	38 / 3,31 %	1148
Подгруппа 4	Более 0,84 л/л	1112 / 96,95 %	35 / 3,05 %	1147
Всего		4428	162	4590
Отсутствует наблюдений = 243				

Это означает, что у пациентов с нормализованным отношением конвекционного объема к общей воде организма менее 0,65 л/л риск летального исхода был достоверно выше ( $p = 0,032$ ).

В результате ранжирования двух основных групп пациентов по медианной величине отношения инфузионного объема к объему распределения мочевины были получены следующие результаты (см. таблицу 26).

Таблица 26. - Квартили распределения подгрупп пациентов по медиане отношения инфузионного объема к объему распределения мочевины

Диапазоны величины медианного соотношения инфузионного объема к объему распределения мочевины		Число и % живых или умерших пациентов		
		Группа живых пациентов	Группа умерших пациентов	Всего
Подгруппа 1	Менее 0,62 л/л	1093 / 95,29 %	54 / 4,71 %	1147
Подгруппа 2	0,62 - 0,71 л/л	1115 / 97,13 %	33 / 2,87 %	1148
Подгруппа 3	0,72 - 0,82 л/л	1110 / 96,69 %	38 / 3,31 %	1148
Подгруппа 4	Более 0,82 л/л	1110 / 96,77 %	37 / 3,23 %	1147
Всего		4428	162	4590
Отсутствует наблюдений = 243				

Самый большой процент умерших пациентов, согласно табл. 26, встречались в первой подгруппе квартиле - 4,71%, в сравнении с тремя остальными подгруппами. Однако, говорить о наличии порогового уровня нормализованного инфузионного объема к объему распределения мочевины невозможно, так как разница в процентных показателях смертности статистически недостоверна.

Также недостоверной была разница в числе и процентах умерших пациентов при ранжировании и разбивке их по величине отношения нормализованного конвекционного объема к объему распределения мочевины. Согласно данным таблицы 27 при значении нормализованного объема в первой подгруппе пациентов менее 0,68 л/л частота умерших пациентов составила 4,27%, а во второй подгруппе с величиной нормализованного показателя от 0,68 до 0,78 л/л смертность составила 3,4%, причем в третьей подгруппе с нормализованным показателем 0,79 - 0,90 л/л смертность была ниже и достигала 3,31 %, соответственно, а в четвертой подгруппе с нормализованной

величиной более 0,90 л/л летальность была самой низкой и составила 3,14%. (см. таблицу 27).

Таблица 27. - Квартили распределения подгрупп пациентов по медиане отношения конвекционного объема к объему распределения мочевины

Диапазоны величины медианного соотношения конвекционного объема к объему распределения мочевины		Число и % живых или умерших пациентов		
		Группа живых пациентов	Группа умерших пациентов	Всего
Подгруппа 1	Менее 0,68 л/л	1098 / 95,73 %	49 / 4,27 %	1147
Подгруппа 2	0,68 - 0,78 л/л	1109 / 96,60 %	39 / 3,40 %	1148
Подгруппа 3	0,79 - 0,90 л/л	1110 / 96,69 %	38 / 3,31 %	1148
Подгруппа 4	Более 0,90 л/л	1111 / 96,86 %	36 / 3,14 %	1147
Всего		4428	162	4590
Отсутствует наблюдений = 243				

### 3.5. Оценка предиктивной способности изученных параметров

Для статистической обработки исследования и описания данных рассчитывались средние, стандартные отклонения, минимальные и максимальные значения, а также 95% доверительные интервалы средних. При сравнении групп, образованных качественными переменными, использовались критерий  $(\chi^2)$  и точный критерий Фишера. Если зависимая переменная была количественная, то данные проверялись на соответствие распределения нормальному, а в случае соблюдения допущения нормальности распределения использовался классический t-тест (для равенства дисперсий) или тест Уэлча. При нарушении допущения нормальности использовался тест Уилкоксона-Мэнна-Уитни. Для многофакторного анализа использовалась логистическая регрессия. Для отбора наиболее значимых показателей использовался пошаговый отбор переменных с внесением переменных. Анализ выполнялся совместно с сотрудниками кафедры «педагогика, философия и права» ФГБОУ ВО СЗГМУ имени И. И. Мечникова Минздрава

России, Санкт-Петербург, Россия в системе SAS On-Demand for Academics (SAS Institute Inc., Cary, NC, США), соответствующей версии SAS 9.4.

Для дальнейшего анализа уровня связи между вероятностью летального исхода и показателями гемодиализа был использован многомерный метод – логистическая регрессия с пошаговым отбором переменных. Поскольку у каждого пациента имелось более одного измерения, было принято решение ввести в модель показатели стабильности параметров. С этой целью был выполнен линейный регрессионный анализ для каждого пациента, в котором наряду с усредненными параметрами использовались и индивидуальные коэффициенты регрессии. Если параметр в течение года не менялся, то коэффициент регрессии был равен 0, если показатель увеличивался, то коэффициент регрессии отклонялся в положительную сторону, если уменьшался, то коэффициент регрессии отклонялся в отрицательную сторону. Поскольку фактором риска могла быть любая нестабильность параметров, в модель дополнительно вводились квадраты коэффициентов регрессии для того, чтобы отрицательные и положительные изменения имели один знак.

В результате выполнения логистического регрессионного анализа клинических данных были выявлены параметры, наиболее взаимосвязанные с выживаемостью пациентов. Как видно из таблицы 28 при увеличении возраста на 1 год вероятность смерти пациента увеличивалась на 3% ( $p < 0,0001$ , 95% ДИ = 1,02-1,04). При росте величины нормализованного отношения инфузионного объема к массе тела на 0,01 единицу, вероятность смерти возрастала на 11% ( $p < 0,0001$ , 95% ДИ = 1,07-1,16). Уменьшение среднего отношения инфузионного объема к площади поверхности тела на 1 единицу может приводить к повышению смертности в полтора раза ( $p < 0,0001$ , 95% ДИ = 1,338-1,737).

Существенное влияние на исходы оказывало изменение показателей нормализованных отношений у пациентов в течение периода наблюдения, что отражено в таблице коэффициентами регрессии. Так, изменение квадрата индивидуального коэффициента регрессии отношения конвекционного



объема к массе тела в любую сторону (увеличения либо уменьшения) на 0,01 единицу приводило к увеличению вероятности смертельного исхода почти в 60 раз, но с очень широким доверительным интервалом ( $p < 0,0389$ , 95% ДИ = 1,23-2847). Изменение квадрата индивидуального коэффициента регрессии отношения конвекционного объема к площади поверхности тела на 1 единицу может уменьшать риск смертельных исходов на 41% ( $p < 0,0104$ , 95% ДИ 1,103-2,080).

Таблица 28. - Результаты логистического регрессионного анализа

<b>Физиологические и расчетные статистические параметры диализных пациентов</b>	<b>Коэффициент регрессии</b>	<b>Стандартная ошибка коэффициента регрессии</b>	<b>p</b>
Точка пересечения	3,1070	0,5407	<0,0001
Возраст	0,0304	0,00614	<0,0001
<b>По критериям инфузионного объема</b>			
Величина нормализованного отношения инфузионного объема к массе тела	10,5450	1,9884	<0,0001
Индивидуальный коэффициент регрессии отношения инфузионного объема к массе тела	174,4	18,4485	<0,0001
Величина нормализованного отношения инфузионного объема к площади поверхности тела	-0,4219	0,0666	<0,0001
<b>По критериям конвекционного объема</b>			
Квадрат индивидуального коэффициента регрессии отношения конвекционного объема к массе тела	408,1	197,6	0,0389
Квадрат индивидуального коэффициента регрессии отношения конвекционного объема к площади поверхности тела	-0,4151	0,1620	0,0104
Индивидуальный коэффициент регрессии отношения конвекционного объема к площади поверхности тела	-6,2689	0,5962	<0,0001

Также из таблицы 28 видно, что изменение индивидуального коэффициента регрессии отношения инфузионного объема к массе тела на 0,01 единицу достоверно увеличивало вероятность смертельного исхода в 5,7 раз ( $p < 0,0001$ , 95% ДИ = 3,98-8,21). Изменение индивидуального коэффициента регрессии отношения конвекционного объема к площади поверхности тела на 0,01 единицу может снижать вероятность смертельного исхода на 6,5% ( $p < 0,0001$ , 95% ДИ = 1,05-1,08) (см. таблицу 28).

В ходе дальнейшего ROC-анализа нами было установлено, что площадь под характеристической кривой, которая характеризует качество классификации исходов в модели, была достаточно велика 0,724, (ДИ = 0,684-0,766). Чувствительность данной модели в точке наилучшего разделения составила 47,0%, специфичность 87,1%. Вероятность оказаться в правильной группе (умершие/не умершие) на основании предсказания модели повышалась почти в 6 раз (отношение шансов 5,97 (95%ДИ = 4,41-8,10)).

Для того, чтобы использовать данную модель, необходимо было рассчитать индекс следующей формуле (см. формулу 1):

$$[\text{Индекс} = 3,1070 - 0,0304 * \text{Возраст} - 10,5450 * IV / \text{масса тела (медиана)} + 0,4219 * IV / BSA \text{ (медиана)} - 408,1 * \text{квадрат отклонения } CV / \text{массы тела} + 0,4151 * \text{квадрат отклонения } CV / BSA - 174,4 * IV / \text{массу тела (регрессия)} + 6,2689 * CV / BSA \text{ (регрессия)}] \quad (\text{Формула 1})$$

Однако очевидно, что данная модель использовала сложно получаемые в клинике параметры – коэффициенты регрессии изменений показателей за год и их квадраты, а основной задачей клинического исследования было определение нормализованного отношения к некоему антропометрическому или физиологическому параметрам, которые можно было бы впоследствии легко использовать в клинической практике. Поэтому была использована упрощенная модель регрессионного анализа без регрессионных коэффициентов (таблица 29).

Таблица 29. - Упрощенная модель регрессионного анализа

Оцениваемый параметр	Коэффициент регрессии	Стандартная ошибка коэффициента регрессии	p
Точка пересечения	-5,3395	0,4251	<0,0001
Возраст	0,0360	0,00620	<0,0001
Среднее отношения инфузионного объема к площади поверхности тела	-0,1176	0,0427	0,0059
Среднее отношения инфузионного объема к индексу массы тела	1,7213	0,5353	0,0013

В эту модель вошли три параметра, наиболее ассоциированные с числом умерших пациентов: возраст, среднее значение отношения инфузионного объема к площади поверхности тела и среднее значение отношения инфузионного объема к индексу массы тела. Увеличение возраста на один год достоверно увеличивало смертность на 3% ( $p < 0,0001$ , ДИ = 1,024-1,049), увеличение среднего значения отношения инфузионного объема к площади поверхности тела на 1 л/м<sup>2</sup> может уменьшать смертность на 12% ( $p = 0,0059$ , ОШ=0,89, 95% ДИ = 0,818-0,967), а рост среднего значения отношения инфузионного объема к индексу массы тела на 1 л/кг/м<sup>2</sup> повышало риск смерти в 5,6 раз ( $p = 0,0013$ , 95% ДИ = 1,958-15,965).

Стоит обратить внимание на разнонаправленность эффектов среднего значения отношения инфузионного объема к площади поверхности тела и среднего значения отношения инфузионного объема к индексу массы тела. Это указывает на то, что на самом деле у инфузионного объема имеется достаточно сложная взаимосвязь с ростом и весом. К этому выводу приходится прийти, учитывая, что в одной из популярных формул площади поверхности тела (Mosteller) она рассчитывается путем извлечения квадратного корня из произведения роста и веса, тогда как индекс массы тела – это отношение веса к квадрату значения роста.

Предсказательная сила упрощенной модели по сравнению с логистической регрессией с пошаговым отбором переменных (предсказательная сила 0,728) была несколько ниже 0,631 (ДИ 0,644-0,616), однако площадь под характеристической кривой достоверно отличалась от пограничного значения отсутствия предсказательной способности (0,5). На основании упрощенной логистической модели также для использования можно было рассчитать индекс по формуле (см. формулу 2):

$$[\text{Индекс} = 0,036 * \text{Возраст} - 0,1176 * IV/BSA + 1,7213 * IV/BMI - 5,3395]$$

(Формула 2)

Пограничное значение индекса, определяющего группу, к которой будет относиться тот или иной пациент, равно  $-3,1313$ . При меньшем значении индекса пациент будет относиться к группе пациентов с большей вероятностью выжить и, наоборот. Предсказательная сила упрощенной модели представлена на рисунке 2. В диаграмме (см. рисунок 2): синяя кривая – живые, красная – умершие пациенты.

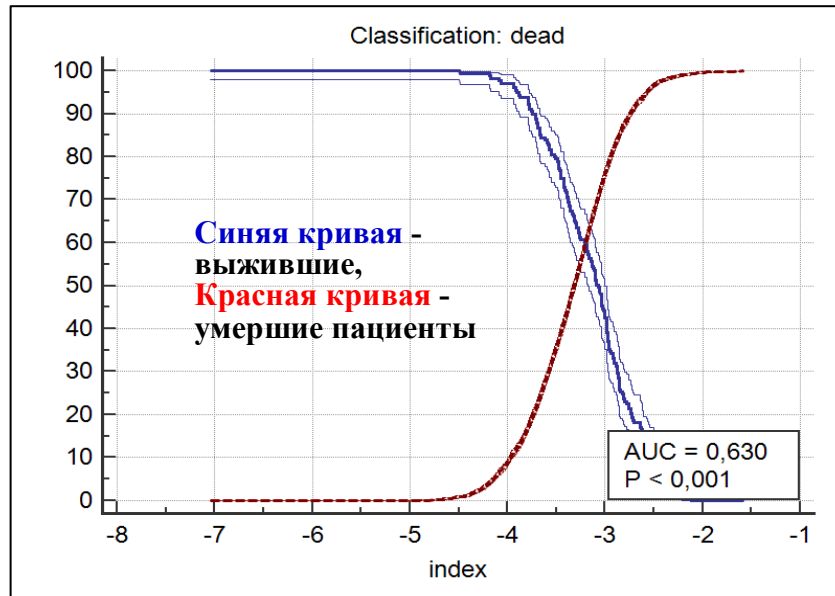


Рисунок 2. - Диаграммы индекса выживания диализных пациентов, полученные в результате регрессионного анализа по двум прогностическим моделям.

Как видно из рисунка 3 с точечным распределением пациентов, чувствительность метода составила 55,8%, специфичность 66,0%. 55,8% умерших пациентов, отражающие чувствительность, распределены выше линии, соответствующей индексу  $-3,1313$ , тогда как 66% живых пациентов, отражающие специфичность, находились ниже линии.

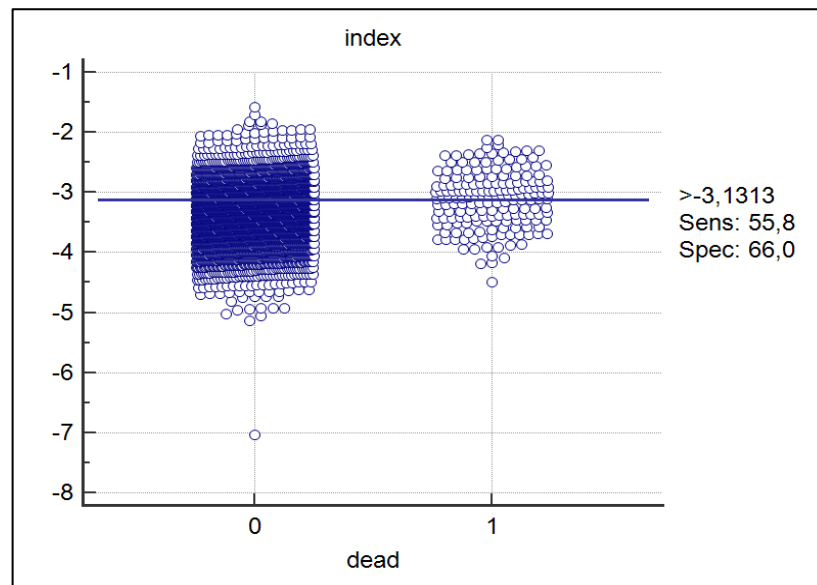


Рисунок 3. - Распределение чувствительности и специфичности параметров диализных пациентов по склонности к летальному исходу.

Из этого рисунка 3 можно понять, что при меньшем значении индекса пациент будет относиться к группе пациентов с большей вероятностью выжить и – наоборот. Отношение шансов, показывавшее, во сколько раз повышается вероятность правильного предсказания, составило 2,45, (95% ДИ = 1,82-3,31).

Для окончательного анализа информативность всех проанализированных выше критериев и подходов была сведена воедино и проанализирована на основе изучения чувствительности, специфичности и индекса Йодена (Youden, сумма чувствительности и специфичности за вычетом 100). Индекс Йодена – распространенная методика анализа характеристических кривых, поскольку он отражает одновременно и чувствительность, и специфичность. Индекс показывает точку, чувствительность и специфичность которой достигает максимума [93]. Полученные результаты приведены в таблице 30.

Из таблицы 30 видно, что модели, построенные на основе логистической регрессии (по индексу Йодена) . Индекс Йодена, который включает в себя и чувствительность и специфичность и отражает сбалансированный прогноз, имел максимальное значение индекса, рассчитанного на основе сложной

логистической регрессии с изменениями (34,1) и индекса, рассчитанного по упрощенной логистической модели (21,8) (см. таблицу 30).

Таблица 30. - Чувствительность и специфичность нормализованных показателей

Оцениваемые показатели	Чувствительность Se	Специфичность Sp	Отношение шансов OR (95%ДИ)	Индекс Youden
Индекс по ЛР с изменениями	47,0	87,1	5,97 (4,41-8,10)	34,1
Индекс по ЛР	55,8	66,0	2,45 (1,82-3,31)	21,8
Медиана отношения инфузионного объема к площади поверхности тела	37,2	75,5	1,82 (1,34-2,48)	12,7
Медиана отношения конвекционного объема к площади поверхности тела	61,8	50,5	1,65 (1,21-2,23)	12,2
Среднее отношение конвекционного объема к площади поверхности тела	36,1	75,5	1,73 (1,27-2,36)	11,6
Среднее отношения инфузионного объема к площади поверхности тела	35,0	75,4	1,65 (1,21-2,25)	10,4
Медиана отношения инфузионного объема к общему объему воды в организме	34,0	75,3	1,57 (1,13-2,19)	9,3
Среднее отношение инфузионного объема к общему объему воды в организме	33,3	75,3	1,53 (1,09-2,13)	8,6

Наибольшей чувствительностью обладал показатель отношения конвекционного объема к площади поверхности тела (медиана), тогда как специфичность была высока для всех других нормализованных показателей.

Следующие пороговые величины обеспечивали приведенные в табл. 30 показатели:

- Медиана отношения инфузионного объема к площади поверхности тела (IV/BSA медиана)  $p < 0,0001$ . Пороговое значение по первому квартилю составило 11,79; (Se 37,2, Sp 75,5), OR 1,82 (1,34-2,48). Индекс Йодена 12,7;
- Медиана отношения конвекционного объема к площади поверхности тела (CV/BSA медиана)  $p < 0,0004$ , которая по второму квартилю составила 14,24 л/м<sup>2</sup>; (Se 61,75, Sp 50,48), OR 1,65 (1,21-2,23). Индекс Йодена 12,2;

- Медиана отношения инфузионного объема к общей воде организма (IV/TBW медиана)  $p < 0,032$ , которая составила 0,59 по первому квартилю; (Se 34, Sp 75,3), OR 1,57 (1,13-2,19). Индекс Йодена 9,3;

По средним величинам анализ показал наибольшую ассоциацию числа умерших пациентов с:

- нормализованным отношением конвекционный объем к площади поверхности тела по первому квартилю (CV/BSA\_m),  $p < 0,0002$  13,07 л/м<sup>2</sup>; (Se 36,1, Sp 75,5), OR 1,73 (1,27-2,36). Индекс Йодена 11,6;

- еще одним нормализованным отношением, для которого удалось установить порог, ассоциированный с количеством умерших пациентов, стало отношение инфузионного объема к площади поверхности тела (IV/BSA\_m),  $p < 0,0002$  - 11,8 л/м<sup>2</sup> по первому квартилю; (Se 35,0, Sp 75,4), OR 1,65 (1,21-2,25). Индекс Йодена 10,4;

- также пороговое значение, ассоциированное со смертностью пациентов, удалось вывести в отношении нормализованного показателя инфузионный объем к общей воде организма (IV/TBW\_m)  $p < 0,045$ . Пороговое значение этого показателя по первому квартилю 0,59 л; (Se 33,3, Sp 75,3), OR 1,53 (1,09-2,13). Индекс Йодена 8,6.

Нижняя граница 95% доверительного интервала отношения шансов для вышеперечисленных параметров во всех случаях превышало 1, что позволяло выявить связь установленных нормализованных величин с вероятностью выживаемости. Таким образом, исследование показало, что шансы выжить среди пациентов с установленными объемами замещения выше определенных пороговых величин в 1,53-1,82 раза выше, чем среди пациентов с более низкими значениями объема замещения. Наблюдаемая зависимость является статистически значимой, так как 95% доверительный интервал не включает 1, причем значения его нижней и верхней границ больше 1. Это утверждение верно для всех вышеперечисленных нормализованных показателей, но наиболее статистически значимыми величинами были отношение инфузионного объема к площади поверхности тела (Индекс Йодена 12,7) и

отношение конвекционного объема к площади поверхности тела (Индекс Йодена 12,2).



## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

На современной стадии развития заместительной почечной терапии и, в том числе, гемодиализации целью становится не только поддержание жизни больных, страдающих терминальной стадией ХБП, но и обеспечение качества их жизни (Горин А.А. и др., 2001 [3]; Земченков А.Ю., 2009 [4]; Крылова М.И. и др., 2010 [7]). Несмотря на то, что метод постоянно совершенствуется, по-прежнему остаются трудности в достижении адекватных инфузионного и конвекционного объемов замещения при проведении гемодиализации, поддержания качества жизни у диализных больных. Гемодиализация в ряде клинических исследований доказала преимущество перед гемодиализом в части лучшего выведения уремических токсинов, влияния на липидный спектр крови, лучшего контроля анемии, снижения доз эритропоэстимулирующих препаратов, лучшей биосовместимости и гемодинамической стабильности, уменьшения воспаления и продуктов оксидативного стресса. Таким образом, анализ имевшихся к началу исследования данных, позволил сформулировать представление о гемодиализации как наиболее эффективном методе диализа, ассоциированном с лучшей выживаемостью пациентов.

Существующие доказательства клинических исследований последнего десятилетия, изучающих ассоциацию лучшей выживаемости пациентов с максимально достигнутыми инфузионными и конвекционными объемами, нашли отражения в рекомендациях рабочей группы EUDIAL. В качестве целевых значений «адекватности» гемодиализации конвекционный объем в 24 л/сеанс (6 л/час). Вместе с тем очевидно, что большая вариативность антропометрических данных и индивидуальных особенностей пациентов не позволяет достичь данного целевого объема у всех пациентов. В 2015 г. была опубликована работа Davenport A. et al.) [36], в которой был проведен анализ индивидуальных показателей пациентов трех предыдущих исследований

[43,67,79] и изучены различные способы стандартизации конвекционного объема при ГДФ-о1.

Конвекционный объем или не был стандартизован, или стандартизовался к весу, индексу массы тела, площади поверхности тела и общей воде организма. Смертность по любым причинам снижалась, когда конвекционная доза не была стандартизована или была стандартизована к площади поверхности тела и общей воды организма у тех пациентов, которые получали более высокие конвекционные дозы, после корректировки на пол, возраст, наличие диабета, сердечно-сосудистых заболеваний, уровень сывороточного альбумина и креатинина.

Стандартизация к весу тела или индексу массы тела не выявила существенного преимущества в выживаемости. Более высокие конвекционные объемы в целом ассоциировались с лучшей выживаемостью при ГДФ-о1, но результаты варьировали при использовании различных способов стандартизации. Повторный анализ проводимых ранее клинических исследований выявил корреляцию между большей площадью поверхности тела и достижением более высоких конвекционных объемов. Поскольку это были первые попытки стандартизации конвекционных объемов к тем или иным антропометрическим данным, стала очевидной необходимость продолжения клинических исследований в этом направлении.

Анализ существующих клинических исследований и мета-анализов позволил предположить, что основным местом приложения дальнейших изысканий является поиск возможных нормализованных показателей, ассоциированных с лучшей выживаемостью, которые в силу их индивидуализации станут более чувствительными критериями эффективности метода гемодиализации. Кроме того, в перспективе выявление нормализованных показателей инфузионного и конвекционного объемов, установление их пороговых значений, ассоциированных с лучшей выживаемостью пациентов, позволяет существенно расширить показания к применению гемодиализации, индивидуализировать подход к применению

метода и оценивать эффективность метода на новой основе. В ходе разработки дизайна исследования, его части, касающейся анализа выживаемости пациентов, нами, прежде всего, был учтен известный недостаток уже имеющихся работ на эту тему, заключающийся в отсутствии стандартизации показателей инфузионного и конвекционного объемов, как критериев адекватности лечения методом ГДФ-ol.

Первоначально анализ базы данных пациентов был сконцентрирован на поиск факторов риска летальности из категории модифицируемых и немодифицируемых. Актуальность получения таких данных была определена их недостаточным присутствием в отечественной библиографии, невозможностью имплементировать результаты зарубежных исследований в этой области. На первом этапе мы сравнили данные в группах живых и умерших пациентов.

Нами было установлено, что среди множества факторов, потенциально оказывающих влияние на выживаемость, выделялась категория немодифицируемых факторов, таких как пол ( $p=0,002$ ), возраст ( $p < 0,0001$ ) и наличие сопутствующей патологии (сахарного диабета ( $p=0,0002$ ), ишемической болезни сердца ( $p < 0,0001$ ) и сердечной недостаточности ( $p=0,0065$ )). К категории потенциально модифицируемых факторов, показавших статистически значимую ассоциацию с риском летального исхода относились: некоторые антропометрические параметры (масса тела ( $p < 0,0001$ ), индекс массы тела ( $p < 0,0001$ )); параметры процедуры диализа (эффективное недельное время диализа ( $p < 0,0001$ ), инфузионный ( $p < 0,0001$ ) и конвекционный объемы замещения ( $p < 0,0001$ ),  $Kt/V$  ( $p < 0,0001$ )); некоторые лабораторные показатели (уровень кальция ( $p < 0,0001$ ), альбумина ( $p < 0,0001$ ), гемоглобина ( $p < 0,0001$ ),  $\beta$ 2-микроглобулина ( $p < 0,0001$ ) и С-реактивного белка ( $p < 0,0001$ )). Полученные нами результаты в части потенциально модифицируемых факторов практически не отличаются от проведенных ранее клинических исследований отечественных [2] и зарубежных [86] авторов. Единственным отличием стало отсутствие выраженной взаимосвязи

повышенного риска летального исхода со «стажем» заместительной почечной терапии в нашем исследовании, тогда как у зарубежных авторов этот фактор показал достоверную взаимосвязь [86]. Вероятно, это обусловлено тем, что критериями не включения в наш анализ был «стаж» лечения менее трех месяцев.

Научной гипотезой, лежащей в основе настоящего исследования, имеющего практическую направленность, явилась идея об индивидуализации программы гемодиализа для конкретного диализного больного путем максимального использования аппаратных возможностей современного оборудования для проведения ЗПТ. С целью улучшения прогнозов пациентов и выживаемости в качестве модифицируемых параметров рассматривались инфузионный (IV) и конвекционный объемы (CV). Учитывая большую вариативность антропометрических параметров популяции пациентов, была предпринята попытка нормализовать вышеуказанные объемы к индивидуальным параметрам пациента. Поэтому другим существенным аспектом нашего исследования являлось уточнение корреляции уже этих нормализованных параметров с выживаемостью пациентов.

На следующем этапе исследований мы провели сравнение показателей инфузионного и конвекционного объемов, нормализованных к различным индивидуальным параметрам (массе тела, индексу массы тела, площади поверхности тела и общему объему воды организма) в группах живых и умерших пациентов. Также нами была проведена оценка корреляции выживаемости пациентов с этими нормализованными показателями. Нормализованные показатели инфузионного и конвекционного объемов к массе тела не различались в группах живых и умерших пациентов ( $p=0,32$  и  $p=0,518$ , соответственно). Также не было выявлено достоверных различий в нормализованных показателях инфузионного ( $p=0,892$ ) и конвекционного ( $p=0,799$ ) объемов к индексу массы тела в исследуемых группах. Хроническая патология почек зачастую ассоциируется с нарушением белкового обмена и, как следствие, состав тела может существенно отличаться у этих пациентов от

общей популяции в виде пропорционального увеличения их жировой массы. Так как индекс массы тела непропорционально увеличивается с увеличением окружности живота и массой жировой ткани, стандартизация к массе тела или индексу массы тела не является объективной, так как не подразумевает истинную мышечную массу.

Попытка нормализовать инфузионный и конвекционный объемы к общей воде организма выявила достоверно значимые различия этих нормализованных показателей в сравниваемых группах пациентов ( $p=0,006$  и  $p=0,027$ , соответственно). Еще более статистически значимые ( $p<0,001$ ) отличия в группах живых и умерших пациентов были выявлены при сравнении нормализованных инфузионного и конвекционного объемов к площади поверхности тела ( $p<0,001$ ). Среднее значение нормализованного инфузионного объема к площади поверхности тела было достоверно выше ( $p<0,001$ ) в группе живых пациентов ( $13,3\pm 2,3$  л/м<sup>2</sup>), в сравнении с умершими ( $12,7\pm 2,6$  л/м<sup>2</sup>). Подобные различия выявлены и в нормализованном к площади поверхности тела показателе конвекционного объема ( $p<0,001$ ). Средний нормализованный к площади поверхности тела конвекционный объем в группе живых пациентов составил  $14,5 \pm 2,4$  л/м<sup>2</sup>, а в группе умерших пациентов -  $14,0 \pm 2,7$  л/м<sup>2</sup>. Различия в средних показателях инфузионного и конвекционного объемов, нормализованных к объему распределения мочевины в сравниваемых группах пациентов не выявили столь убедительных статистически значимых различий. Нормализованные показатели инфузионного объема к объему распределения мочевины демонстрировали достоверные различия в группах исследуемых пациентов ( $p=0,029$ ), тогда как нормализованные показатели конвекционного объема к объему распределения мочевины не выявили статистически значимых различий в обеих группах пациентов ( $p=0,091$ ). Полученные результаты совпадают с результатами мета-анализов зарубежных коллег [75,76,97].

После того, как мы установили нормализованные показатели, которые ассоциировались с повышенным риском летального исхода, следующей целью

нашего исследования стало выявление пороговых значений нормализованных показателей инфузионного и конвекционного объемов, для проверки возможности определять с их помощью высокий риск летальности. Для поиска такого порогового значения был использован метод анализа популяции пациентов по квартилям. Анализировалась смертность внутри квартиля. Для этого все пациенты были ранжированы по средним или медианным значениям исследуемого параметра, с последующим разделением на 4 равные подгруппы. В качестве порогового значения исследуемого нормализованного показателя выбиралась соответствующая величина в том случае, если при переходе от квартиля к квартилю она менялась существенно.

При анализе квартилей распределения подгрупп пациентов по величине отношения инфузионного объема к площади поверхности тела умершие с большей вероятностью находились в группах с пониженным отношением изучаемого показателя (5,4%) с пороговым значением менее 11,8 л/м<sup>2</sup>. Аналогичный результат был получен при сортировке популяции пациентов на четыре равные подгруппы по значению соотношения конвекционного объема к площади поверхности тела: число умерших пациентов было наибольшим и составило 5,56% с соотношением конвекционного объема к площади поверхности тела менее 13,07 л/м<sup>2</sup>. Это позволяет определенно трактовать установленные значения объемов, как пороговые, ассоциированные с повышенной летальностью. Данный факт впервые определяет пороговые значения, тогда как в ранее прошедшем клиническом исследовании ESHOL [98] попытка нормализации к площади поверхности тела привела к нивелированию зависимости рисков летальности от объемов замещения.

При анализе популяции пациентов и ранжировании их на четыре равные подгруппы по соотношению средних показателей инфузионного и конвекционного объема к массе тела, индексу массы тела процент числа умерших пациентов во всех четырех подгруппах был приблизительно одинаков, что позволило предположить отсутствие порогового значения

нормализованных показателей, который ассоциировался бы с лучшей выживаемостью.

Подобным образом и анализ квартилей распределения подгрупп пациентов по величине отношения конвекционного объема к общему объему воды в организме не выявил разницы в процентах числа умерших пациентов по квартилям и потому не может служить основанием для выделения порогового значения нормализованного отношения конвекционного объема к общему объему воды в организме.

Вместе с тем, интересной находкой исследования явился тот факт, что ранжирование и разбивка по подгруппам пациентов по нормализованному отношению инфузионного объема к общему объему воды в организме показали, что в первой подгруппе пациентов с отношением инфузионного объема к объёму общей воды в организме менее 0,59 л/л процент числа умерших пациентов был максимальным - 4,71%, что позволяет предположить, что пороговое значение уровня 0,59 л/л отношения инфузионного объема к объёму общей воды в организме может определять высокий риск смерти пациентов и потому безусловно имеет важное клиническое практическое значение для повышения выживаемости пациентов.

Еще двумя нормализованными показателями, в отношении которых удалось установить пороговые значения, стали инфузионный объем, также нормализованный к объёму распределения мочевины ( $IV/V \text{ Urea}$ ) и конвекционный объем, нормализованный к объёму распределения мочевины ( $CV/ V \text{ Urea}$ ). Ранжирование пациентов и разбивка их на четыре равные подгруппы применительно к отношению инфузионного объема к объёму распределения мочевины в организме показали, что процент числа умерших пациентов был достоверно выше в первой группе - 4,62%, что позволило предположить, что снижение нормализованного объема к объёму распределения мочевины в организме до значения менее 0,62 л/л будет связано с большим риском летального исхода.

Аналогичный метод исследования по нормализованному параметру отношения конвекционного объема к объему распределения мочевины в организме выявил наибольший процент количества умерших пациентов в первой подгруппе - 4,27%, где были самые низкие значения нормализованного отношения конвекционного объема к объему распределения мочевины – менее 0,69л/л.

Помимо выявления средних значений нами проводились ранжирование пациентов и разбивка на четыре равные подгруппы по медианным значениям всех нормализованных параметров. Анализ квартилей распределения подгрупп пациентов по медиане отношения инфузионного и конвекционного объемов к массе тела, индексу массы тела показал приблизительно равное распределение числа и частоты умерших пациентов по подгруппам пациентов. Определить пороговое значение данных нормализованных показателей, ассоциированных с выживаемостью пациентов, оказалось невозможно.

Анализ подгрупп пациентов, ранжированных по медианным значениям нормализованного отношения инфузионного объема к площади поверхности тела, так же, как и в случае со средними значениями этого нормализованного параметра, демонстрировал различное соотношение частоты умерших пациентов в разных подгруппах. В первой подгруппе с медианной величиной нормализованного отношения инфузионного объема к площади поверхности тела менее 11,79 л/м<sup>2</sup>, частота умерших пациентов в процентах была самой высокой - 5,72% ( $p < 0,0001$ ). Это позволяет предположить, что вероятность летального исхода, по-видимому, напрямую связана с меньшими нормализованными отношениями инфузионного объема к площади поверхности тела (менее 11,79 л/м<sup>2</sup>).

Анализ данных пациентов по квартилям в отношении нормализованного медианного показателя конвекционного объема к площади поверхности тела показал, что в первых двух подгруппах частота умерших пациентов была самой высокой и составила соответственно, 5,39% в первой подгруппе , и 4,12% во второй подгруппе пациентов, в которую были определены пациенты



с медианным отношением конвекционного объема к площади поверхности тела 13,02 - 14,24 л/ м<sup>2</sup>. Так как наиболее значимые различия в смертности пациентов были между второй и третьей подгруппами, то медианное значение 14,24 л/м<sup>2</sup> нормализованного отношения конвекционного объема к площади поверхности тела следует определить как пороговое пограничное значение, приводящее к более высокой летальности при недостижении этой границы.

Еще одной интересной находкой исследования стал факт, что ранжирование и разбивка по подгруппам пациентов по нормализованному медианному отношению инфузионного объема к общему объему воды в организме показали, что в первой подгруппе пациентов с отношением инфузионного объема к объёму общей воды в организме менее 0,59 л/л процент числа умерших пациентов был максимальным - 4,8%, что позволяет расценивать уровень 0,59 л/л нормализованного медианного отношения инфузионного объема к объёму общей воды в организме как пороговое, связанное с высоким риск смерти пациентов. Анализ данных исследуемых групп пациентов по квартилям в отношении нормализованного медианного показателя конвекционного объема к объёму общей воды организма показал, что наибольшее количество умерших пациентов находилось в первой подгруппе 4,53% с отношением конвекционного объема к объёму общей воды в организме менее 0,65 л/л. Это позволяет предположить большую вероятность летального исхода при меньших нормализованных отношениях конвекционного объема к объёму общей воды организма (менее 0,65 л/л).

Для дальнейшего анализа связи между вероятностью летального исхода и клинико-антропометрическими характеристиками пациентов, а также показателями гемодиализации нами был использован многомерный метод – логистическая регрессия с пошаговым отбором переменных. Наиболее значимыми факторами риска летальности стали:

-возраст: при увеличении возраста на 1 год вероятность смерти пациента увеличивалась на 3% ( $p < 0,0001$ , 95% ДИ =1,02-1,04)

-нормализованное отношение инфузионного объема к массе тела: при росте величины нормализованного отношения инфузионного объема к массе тела на 0,01 единицу, вероятность смерти возрастала на 11% ( $p < 0,0001$ , 95% ДИ = 1,07-1,16)

-нормализованное отношение инфузионного объема к площади поверхности тела: уменьшение среднего отношения инфузионного объема к площади поверхности тела на 1 единицу может привести к повышению смертности в полтора раза ( $p < 0,0001$ , 95% ДИ = 1,338-1,737)

Существенное влияние на исходы оказывало изменение показателей нормализованных отношений у пациентов в течение периода наблюдения, что отражено коэффициентами регрессии.

-изменение индивидуального коэффициента регрессии отношения инфузионного объема к массе тела на 0,01 единицу достоверно увеличивало вероятность смертельного исхода в 5,7 раз ( $p < 0,0001$ , 95% ДИ = 3,98-8,21)

-изменение квадрата индивидуального коэффициента регрессии отношения конвекционного объема к площади поверхности тела на 1 единицу уменьшало риск смертельных исходов почти в 2 раза на 41% ( $p < 0,010$ , 95% ДИ 1,103-2,080)

-изменение квадрата индивидуального коэффициента регрессии отношения конвекционного объема к массе тела в любую сторону (увеличения либо уменьшения) на 0,01 единицу приводило к увеличению вероятности смертельного исхода почти в 60 раз, но с очень широким доверительным интервалом ( $p < 0,039$ , 95% ДИ = 1,23-2847).

-изменение индивидуального коэффициента регрессии отношения конвекционного объема к площади поверхности тела на 0,01 единицу снижало вероятность смертельного исхода на 6,5% ( $p < 0,0001$ , 95% ДИ = 1,05-1,08)

В ходе дальнейшего ROC-анализа нами было установлено, что площадь под характеристической кривой, которая характеризует качество классификации исходов в модели, была достаточно велика 0,724, (ДИ = 0,684-0,766). Чувствительность данной модели в точке наилучшего разделения

составила 47,0%, специфичность 87,1%. Вероятность оказаться в правильной группе (умершие/не умершие) на основании предсказания модели повышалась почти в 6 раз (отношение шансов 5,97 (95%ДИ = 4,41-8,10)).

Ввиду сложности использования данной модели по причине того, что в анализ вошли сложно получаемые в клинике параметры – коэффициенты регрессии изменений показателей за год и их квадраты, была использована упрощенная модель регрессионного анализа без регрессионных коэффициентов.

В эту модель вошли три параметра, наиболее ассоциированные с числом умерших пациентов: возраст, среднее значение отношения инфузионного объема к площади поверхности тела и среднее значение отношения инфузионного объема к индексу массы тела. Возраст является немодифицируемым фактором и не имеет практического применения. Увеличение среднего значения инфузионного объема к площади поверхности тела на 1 л/м<sup>2</sup> уменьшало смертность на 12% ( $p=0,006$ , ОШ=0,89, 95% ДИ 0,818-0,967), а рост среднего значения отношения инфузионного объема к индексу массы тела на 1 л/кг/м<sup>2</sup> повышало риск смерти в 5,6 раз ( $p=0,001$ , 95% ДИ 1,958-15,965). Стоит обратить внимание на разнонаправленность эффектов среднего значения отношения инфузионного объема к площади поверхности тела и среднего значения отношения эффективного инфузионного объема к индексу массы тела. Это указывает на то, что на самом деле у эффективного инфузионного объема имеются сложные отношения с ростом и весом. К этому выводу приходится прийти, учитывая, что одна из популярных формул площади поверхности тела (Mosteller) рассчитывается путем извлечения квадратного корня из произведения роста и веса, тогда как индекс массы тела – это отношение веса к квадрату роста. Предсказательная сила упрощенной модели по сравнению с логистической регрессией с пошаговым отбором переменных (предсказательная сила 0,728) была несколько ниже 0,631 (ДИ 0,644-0,616), однако площадь под характеристической кривой достоверно

отличалась от пограничного значения отсутствия предсказательной способности (0,5).

Основной задачей клинического исследования было определение нормализованного отношения к неким антропометрическому или физиологическому параметрам, которые можно было бы легко использовать в клинической практике.

В результате использования логистической регрессии с пошаговым отбором переменных и упрощенной модели регрессионного анализа мы смогли выделить отношение инфузионного объема к площади поверхности тела, как значимый фактор, имеющий предсказательную силу в отношении летальности пациентов и являющийся модифицируемым.

Для окончательного анализа информативность всех проанализированных выше критериев и подходов была нами сведена воедино и проанализирована на основе изучения чувствительности, специфичности и индекса Йодена. Модели, построенные на основе логистической регрессии (по индексу Йодена) значительно более информативны, чем модели, включавшие только один параметр. Индекс Йодена, который включает в себя и чувствительность и специфичность и отражает сбалансированный прогноз, имел максимальное значение у индекса, рассчитанного на основе сложной логистической регрессии с изменениями (34,1) и у индекса, рассчитанного по упрощенной логистической модели (21,8). Наибольшей чувствительностью также обладали показатели медиана отношения инфузионного объема к площади поверхности тела ( $p < 0,0001$ ). Пороговое значение по первому квартилю составило 11,79; (Se 37,2, Sp 75,5), OR 1,82 (1,34-2,48). Индекс Йодена 12,7 и медиана отношения конвекционного объема к площади поверхности тела  $p < 0,0004$ , которая по второму квартилю составила 14,24 л/м<sup>2</sup>; (Se 61,75, Sp 50,48), OR 1,65 (1,21-2,23). Индекс Йодена 12,2

Таким образом, наше исследование показало, что шансы выжить среди пациентов с установленными объемами замещения превышающими определенные пороговые величины в 1,53-1,82 раза выше, чем среди

пациентов с более низкими значениями объема замещения. 1. И в этом, полученном нами результате, состоит ключевое отличие от проводимых ранее клинических исследований зарубежных коллег [85], так как впервые достоверно и на большом клиническом материале нами установлены пороговые числовые значения нормализованных показателей. Таким образом, при проведении последующих клинических исследований размеры тела (площадь поверхности тела, объем распределения мочевины и общий объем воды в организме) следует учитывать при оценке влияния инфузионного и конвекционного объемов замещения на конечные точки.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результатом проведенной работы следует считать выделение тех нормализованных отношений, которые ассоциировались с высоким риском смертности в популяции диализных пациентов. Такими показателями стали:

- нормализованное отношение инфузионного объема замещения к общему объему воды в организме ( $p=0,0067$ )
- нормализованное отношение конвекционного объема замещения к общему объему воды в организме ( $p=0,0268$ )
- нормализованное отношение инфузионного объема замещения к площади поверхности тела ( $p<0,001$ )
- нормализованное отношение конвекционного объема замещения к площади поверхности тела ( $p<0,001$ )
- нормализованное отношение инфузионного объема замещения к объему распределения мочевины ( $p=0,0299$ )

Также в результате проведенной нами работы в отношении ряда нормализованных показателей были определены их пороговые значения, которые достоверно ассоциировались с повышенным риском летального исхода. Данные пороговые значения были определены для средних показателей нормализованных отношений:

- нормализованное отношение инфузионного объема замещения к площади поверхности тела менее 11,8 л/м<sup>2</sup> по первому квартилю
- нормализованное отношение конвекционного объема замещения к площади поверхности тела менее 13,07 л/м<sup>2</sup> по первому квартилю
- нормализованное отношение инфузионного объема замещения к общему объему воды в организме менее 0,59 л/л по первому квартилю
- нормализованное отношение инфузионного объема замещения к объему распределения мочевины в организме менее 0,62 л/л по первому квартилю
- нормализованное отношение конвекционного объема замещения к объему распределения мочевины менее 0,69 л/л по первому квартилю

Пороговые значения также были определены для ряда медианных показателей нормализованных отношений:

- нормализованное отношение инфузионного объема замещения к площади поверхности тела по медианным значениям менее 11,79 л/м<sup>2</sup> по первому квартилю
- нормализованное отношение конвекционного объема замещения к площади поверхности тела по медианным значениям менее 14,24 л/м<sup>2</sup> по второму квартилю
- нормализованное отношение инфузионного объема замещения к общему объему воды в организме по медианным значениям менее 0,59 л/л по первому квартилю
- нормализованное отношение конвекционного объема замещения к общему объему воды в организме по медианным значениям менее 0,65 л/л по первому квартилю

Информативность всех проанализированных выше критериев согласно индексу Йодена (Youden), представляющего собой сумму чувствительности и специфичности за вычетом 100) получила следующее распределение:

- Медиана отношения инфузионного объема замещения к площади поверхности тела (IV/BSA медиана)  $p < 0,0001$ . Пороговое значение по первому квартилю составило 11,79; (Se 37,2, Sp 75,5), OR 1,82 (1,34-2,48). Индекс Йодена 12,7;
- Медиана отношения конвекционного объема замещения к площади поверхности тела (CV/BSA медиана)  $p < 0,0004$ , которая по второму квартилю составила 14,24 л/ м<sup>2</sup>; (Se 61,75, Sp 50,48), OR 1,65 (1,21-2,23). Индекс Йодена 12,2;
- Медиана отношения инфузионного объема замещения к общему объему воды в организме (IV/TBW медиана)  $p < 0,032$ , которая составила 0,59 по первому квартилю; (Se 34, Sp 75,3), OR 1,57 (1,13-2,19). Индекс Йодена 9,3;

По средним величинам анализ показал наибольшую ассоциацию числа умерших пациентов с:

- нормализованным отношением конвекционный объем замещения к площади поверхности тела по первому квартилю (CV/BSA),  $p < 0,0002$  13,07 л/ м<sup>2</sup>; (Se 36,1, Sp 75,5), OR 1,73 (1,27-2,36). Индекс Йодена 11,6;
- нормализованным отношением инфузионного объема замещения к площади поверхности тела (IV/BSA),  $p < 0,0002$  -11,8 л/ м<sup>2</sup> по первому квартилю; (Se 35,0, Sp 75,4), OR 1,65 (1,21-2,25). Индекс Йодена 10,4;
- нормализованным отношением инфузионного объема замещения к общему объему воды в организме (IV/TBW)  $p < 0,045$ . Пороговое значение этого показателя по первому квартилю 0,59 л; (Se 33,3, Sp 75,3), OR 1,53 (1,09-2,13). Индекс Йодена 8,6

Полученные результаты могут быть использованы для расчета индивидуальных параметров процедуры в части инфузионного и конвекционного объемов замещения и стать важным дополнительным инструментом в клинической практике врачей нефрологов отделений гемодиализа и помогут увеличить выживаемость пациентов на гемодиализе.

Однако в клинической практике при рутинном использовании врачам отделений гемодиализа более удобно использовать показатель отношения инфузионного объема замещения к площади поверхности тела при определении целевого инфузионного объема замещения в ходе процедуры, исходя из индивидуальных характеристик того или иного пациента и без учета величины ультрафильтрации. Этот показатель более объективен, тогда как индивидуальный расчет конвекционного объема должен принимать во внимание множество субъективных факторов, влияющих на объем УФ (психо-эмоциональное состояние пациента, аппетит, потерю жидкости в междиализный период при ОКИ, ОРВИ и даже посещение бани).



## ВЫВОДЫ

1. Немодифицируемыми факторами риска смерти у больных с хронической болезнью почек 5Д стадии, получающих лечение методом гемодиализации онлайн, являются: мужской пол (в группе умерших – 62,2% и в группе живых – 54%;  $p=0,002$ ); более старший возраст по сравнению с группой живых пациентов ( $58,8 \pm 12,1$  и  $53,4 \pm 13,6$ , соответственно;  $p < 0,0001$ ); наличие сопутствующих заболеваний (ишемическая болезнь сердца: среди умерших – 26,5%, среди живых – 16,3%;  $p < 0,0001$ ; сердечная недостаточность – 25,4% среди умерших и 19,5% среди живых;  $p < 0,006$ ; сахарный диабет – 19,5% среди умерших и 12,6% среди живых;  $p < 0,0002$ )
2. Потенциально модифицируемыми факторами риска смерти у больных с хронической болезнью почек 5Д стадии, получающих лечение методом гемодиализации онлайн достоверно являются ( $p < 0,0001$ ):
  - более низкая масса тела (умершие -  $71,7 \pm 16,5$ кг, живые -  $75,2 \pm 17,5$ кг)
  - более низкий индекс массы тела (умершие –  $25,5 \pm 5,7$ кг/м<sup>2</sup>, живые –  $26,7 \pm 5,7$ кг/м<sup>2</sup>)
  - меньшее значение эффективного недельного диализного времени (умершие –  $731,6 \pm 372,2$  мин, живые –  $784,2 \pm 140,2$  мин)
  - меньшее значение инфузионного объема (умершие -  $23,0 \pm 4,7$ л, живые -  $24,6 \pm 4,3$ л)
  - меньшее значение конвекционного объема (умершие пациенты -  $25,3 \pm 5,0$ л, живые -  $27,0 \pm 4,4$ л)
  - меньшая доза диализа по Kt/V (умершие - 1,6, живые - 1,7)
  - более высокий уровень кальциемии (умершие -  $2,3 \pm 0,2$  ммоль/л, живые -  $2,2 \pm 0,2$  ммоль/л)
  - ниже уровень альбуминемии (умершие -  $38,7 \pm 4,3$  г/л, живые -  $40,6 \pm 3,2$  г/л)

- более низкий уровень гемоглобина (умершие -  $105,6 \pm 17,9$  г/л, живые -  $110,4 \pm 14,9$  г/л)
  - более высокие уровни  $\beta 2$ -микроглобулина (умершие  $25,2 \pm 8,1$  г/л, живые -  $23,8 \pm 7,0$  г/л)
  - более высокие уровни С-реактивного белка (умершие -  $19,7 \pm 43,3$  г/л, живые -  $7,8 \pm 15,7$  г/л)
3. Выявленные пороговые значения нормализованных показателей отношения инфузионного объема замещения по площади поверхности тела и конвекционного объема по площади поверхности тела в первую очередь определяют риск летальности в популяции диализных пациентов, получающих лечение методом гемодиализа онлайн:
- инфузионный объём/индекс массы тела (IV/BSA,me)-  $11,79 \text{ л/м}^2$  ( $p < 0,0001$ )
  - конвекционный объём/индекс массы тела (CV/BSA,me)-  $14,24 \text{ л/м}^2$  ( $p < 0,0004$ )
4. Эти параметры обладают высоким влиянием на возникновение риска летального или, наоборот, благоприятного исхода, поскольку:
- уменьшение среднего отношения инфузионного объема к площади поверхности тела всего лишь на 1 единицу может приводить к повышению смертности в 1,5 раза;
  - изменение квадрата индивидуального коэффициента регрессии отношения конвекционного объема к площади поверхности тела - всего на 1 единицу может уменьшать риск смертельных исходов на 41%;
  - изменение индивидуального коэффициента регрессии отношения конвекционного объема к площади поверхности тела - всего на 0,01 единицу может снижать вероятность смертельного исхода на 6,5%

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При назначении гемодиализа онлайн врачам отделений гемодиализа рекомендуется применять в клинической практике индивидуальные объемы инфузионного и конвекционного замещения, рассчитанные с учетом следующих выявленных пороговых значений нормализованных отношений:

- нормализованное отношение инфузионного объема замещения к площади поверхности тела ( $IV/BSA$ ), пороговое значение не менее  $11,79 \text{ л/м}^2$ ;
- нормализованное отношение конвекционного объема замещения к площади поверхности тела ( $CV/BSA$ ), пороговое значение не менее  $14,24 \text{ л/м}^2$ .

2. Инфузионный и конвекционный объемы замещения, нормализованные по площади поверхности тела, индексу массы тела и другим антропометрическим параметрам диализных пациентов позволяют адекватно индивидуализировать для них целевые объемные показатели замещающих растворов при выполнении ГДФ-ol с целью снижения риска летальности

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

ГДФ-ol - онлайн-гемодиафильтрация

ЗПТ - заместительная почечная терапия

ИБС - ишемическая болезнь сердца

МВ - молекулярный вес

ОПН - острая почечная недостаточность

РДО - Российское Диализное Общество

рЭПО - рекомбинантный эритропоэтин

СД - сахарный диабет

СН – сердечная недостаточность

ТМД - трансмембранное давление

ТХБП – терминальная стадия хронической болезни почек

УФ - ультрафильтрация

ФФ - Фильтрационная фракция

ХПН - хроническая почечная недостаточность

ЦНС - центральная нервная система

ЭХОКГ - эхокардиография

BMI (Body Mass Index) - индекс массы тела

BSA (Body Surface Area) - площадь поверхности тела, м<sup>2</sup>

CV (Convective Volume) - конвекционный объем, л

ERA-EDTA - European Renal Association - European Dialysis and

Transplantation Association - Европейская почечная ассоциация - Европейская ассоциация диализа и трансплантации

EUDIAL рабочая группа European Dialysis

FMC- «Fresenius Medical Care».

IV (Infusion Volume) – инфузионный объем, л

Kt/V коэффициент очищения, оцененный по OCM (Online Clearance Monitor)

TBW (Total Body Water) - Объем общей воды организма, л

V Urea BCM - объем распределения мочевины, л

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Андрусев, А.М. Заместительная почечная терапия хронической болезни почек 5 стадии в Российской Федерации 2015-2019 гг. Отчет по данным Общероссийского Регистра заместительной почечной терапии Российского диализного общества / Н.А.Томилина, Н.Г. Перегудова, М.Б.Шинкарев // Нефрология и диализ. - 2021. - №23(3). – С.255-329.
2. Бикбов, Б.Т. Выживаемость и факторы риска неблагоприятных исходов у больных на программном гемодиализе (Обзор литературы) // Нефрология и диализ. - 2004. -№ 6(4). – С.280-296.
3. Горин, А.А. Комплексный подход к оценке качества жизни больных, находящихся на программном гемодиализе / А.А.Горин, А.Ю. Денисов, В.Ю. Шило // Нефрология и диализ. -2001. - №3(2). – С.128-131.
4. Земченков, А.Ю. Оценка качества жизни у пациентов на гемо и перитонеальном диализе с помощью опросника KDQOL-SF™ / А.Ю.Земченков, Н.Г. Сапон , Т.Г. Костылева [и др.] // Нефрология и диализ. - 2009. - №11(2). – С.94-102.
5. Земченков, Г.А. Классические и online методы измерения kt/v: сопоставления и надежность / Г.А. Земченков, А.Б. Сабодаш, Н.С. Казанцева [и др.] // Нефрология и диализ. - 2015. - №17(2). – С.173-184.
6. Капто, А. А. Анналы урологии: от 5000 года до н. э. до 2014 года: справочно-энциклопедическое исследование / А. А. Капто // . - 2014. 544 с.
7. Крылова, М.И. Качество жизни у больных с терминальной уремией на лечении гемодиализом и перитонеальным диализом / В.М. Ермоленко, Е.В.Шутов // Нефрология и диализ. - 2010. - №12(3). – С.192-196.
8. Лашутин, С.В. Мировая история гемодиализа / С.В.Лашутин // Нефрология.- 2004. - №8(3). – С.107-112.
9. Поз, Я.Л. Гемодиализация. История, развитие и современные стандарты / Я.Л.Поз, А.Г. Строков, Ю.В. Копылова // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2014. - №16(1). – С. 54-64.

10. Румянцев, А.Ш. Инновации в гемодиализе / А.Ш. Румянцев // Нефрология и диализ. - 2019. - №21(№2). - С.199-212.
11. Румянцев, А.Ш. Современные методы оценки адекватности гемодиализа. / А.Ш. Румянцев, А.Ю. Земченков, А.Б. Сабодаш [и др.] // Левша, СПб. - 2020. - 72 стр.
12. Рыбакова, О.Б. Гемодиафильтрация в лечении терминальной стадии почечной недостаточности / О.Б.Рыбакова, А.Ю. Денисов, В.Ю. Шило // Нефрология и диализ. – 2001. - №3(4). – С. 406-410.
13. Строков, А.Г. Конвективные методы лечения. Сборник материалов Международного нефрологического симпозиума «Современные аспекты заместительной терапии при почечной недостаточности» // М.1998. - С. 59-64.
14. Строков, А.Г. Показатель относительного объема крови у пациентов на программном гемодиализе / А.Г. Строков, В.А. Терехов // Нефрология и диализ. - 2010. - №12(2). - С. 101-105.
15. Строков, А.Г. Лечение пациентов с хронической болезнью почек 5 стадии (ХБП 5) методами гемодиализа и гемофильтрации. Клинические рекомендации / А.Г. Строков, К.Я. Гуревич, А.П. Ильин [и др.] // Нефрология. – 2017. - №21(3). – С. 92-111.
16. Строков, А.Г. Биоимпедансный анализ в практике программного гемодиализа: краткий обзор литературы и собственный опыт диализного центра / А.Г.Строков, Я.Л. Поз, В.А. Гаврилин [и др.] // Вестник трансплантологии и искусственных органов. - 2012. - №14 (1). - С. 59-66.
17. Фомин, В.В. Хроническая болезнь почек: недооцененные факторы риска и новые клинические рекомендации / В.В. Фомин, О.Н Котенко // Consilium Medicum. - 2021. - №10 (23). - С.736-741.
18. Хроническая болезнь Почек (ХБП) [Электронный ресурс]. URL: [https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2020/12/CKD\\_final.pdf?ysclid=lhqpp5gaup307356325](https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2020/12/CKD_final.pdf?ysclid=lhqpp5gaup307356325).

19. Abel, JJ On the removal of diffusible substances from the circulating blood by means of dialysis / J.J. Abel, L.G. Rowntree, B.B. Turner // Transactions of the Association of American Physicians. - 1913. - Vol.11(2). – P .164-5.
20. Ahrenholz, P On-line hemodiafiltration with pre- and postdilution: a comparison of efficacy / P. Ahrenholz, R.E. Winkler, W. Ramlow [et al.] // Int J Artif Organs. - 1997. - Vol.20(2). – P.81-90.
21. Alwall, N On the artificial kidney; apparatus for dialysis of the blood in vivo / N. Alwall // Acta Med Scand. – 1947. - Vol.128(4). – P.317-325.
22. Babb, AL Quantitative description of dialysis treatment: a dialysis index / A.L. Babb, M.J. Strand, D.A. Uvelli [et al.] // Kidney Int Suppl. -1975. - Vol.2. – P. 23-29.
23. Baldamus, C.A. Ultrafiltration and Hemofiltration: Practical Applications / C.A. Baldamus, M. Pollok // Replace. Ren. Funct. by Dial. - 1989. - P. 327–346.
24. Benedum, J Georg Haas (1886-1971). His contribution to the early history of artificial kidney) / J. Benedum, M. Weise // Dtsch Med Wochenschr. – 1978. - Vol.103(42). P. 1674-1676
25. Bonforte, G Improvement of anemia in hemodialysis patients treated by hemodiafiltration with high-volume on-line-prepared substitution fluid / G. Bonforte, P. Grillo, S. Zerbi [et al.] // Blood Purif. – 2002. - Vol.20(4). P. 357-363.
26. Chen, M Improving the management of anemia in hemodialysis patients by implementing the continuous quality improvement program / M. Chen, J.H. Deng, F.D. Zhou // Blood Purif. - 2006. - Vol. 24(3). P. 282-286.
27. Bowry, S.K. Impact of hemodialysis therapy on anemia of chronic kidney disease: the potential mechanisms / S.K. Bowry, E. Gatti // Blood Purif. -2011. - Vol.32(3). - P. 210-219.
28. Brescia, M.J. Chronic hemodialysis using venipuncture and a surgically created arteriovenous fistula.1966 / M.J. Brescia, J.E. Cimino, K. Appell [et al.] // J Am Soc Nephrol. – 1999. - Vol.10(1). – P. 193-199.

29. Canaud, B. Mortality risk for patients receiving hemodiafiltration versus hemodialysis: European results from the DOPPS / B. Canaud, J.L. Bragg-Gresham, M.R. Marshall [et al.] // *Kidney Int.* – 2006. - Vol. 69(11). – P.2087-2093.
30. Canaud, B Optimal convection volume for improving patient outcomes in an international incident dialysis cohort treated with online hemodiafiltration / B. Canaud, C. Barbieri , D. Marcelli [et al.] // *Kidney Int.* – 2015. - Vol.88(5). – P.1108-1116.
31. Canaud, B Is hemodiafiltration the dialysis modality of choice for the next decade? / B.Canaud, P. Kerr, A. Argilés [et al.] // *Kidney Int Suppl.* – 1993. - Vol.41. – P. 296-299.
32. Chen, M Improving the management of anemia in hemodialysis patients by implementing the continuous quality improvement program / M. Chen, J.H. Deng, F.D. Zhou [et al.] // *Blood Purif.* – 2006. – Vol.24(3). – P. 282-286.
33. Cheung, A.K. Association between serum 2-microglobulin level and infectious mortality in hemodialysis patients / A.K. Cheung, T. Greene, J.K. Leypoldt // *Clin J Am Soc Nephrol.* – 2008. - Vol.3(1). -. P. 69-77.
34. Davenport, A. Dialysis and Patient Factors Which Determine Convective Volume Exchange in Patients Treated by Postdilution Online Hemodiafiltration / A. Davenport // *Artif Organs.* -2016. - Vol.40(12). – P. 1121-1127.
35. Davenport, A. The effect of dialysis modality on phosphate control: haemodialysis compared to haemodiafiltration / A. Davenport, C. Gardner, M. Delaney // *The Pan Thames Renal Audit. Nephrol Dial Transplant.* - 2010. - Vol.25(3). – P. 897-901.
36. Davenport, A. Higher convection volume exchange with online hemodiafiltration is associated with survival advantage for dialysis patients: the effect of adjustment for body size / A. Davenport, S.A. Peters, M.L. Bots [et al.] // *Kidney Int.* -2016. - Vol.89(1). – P. 193-199.
37. Eisenbach, G.M. Substitution Fluid for Hemofiltration / G.M. Eisenbach, S. Shaldon // *Hemofiltration.* - 1986. - P. 101–113.



38. Eknoyan, G. Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. / G. Eknoyan, G.J. Beck, A.K. Cheung [et al.] // *N Engl J Med.* – 2002. - Vol.347(25). -P. 2010 – 2019.
39. Filiopoulos, V. Inflammation and oxidative stress in patients on hemodiafiltration / V. Filiopoulos, D. Hadjiyannakos, P. Metaxaki [et al.] // *Am J Nephrol.* -2008. - Vol.28(6). - P. 949-57.
40. Gatti, E. Seeking an optimal renal replacement therapy for the chronic kidney disease epidemic: the case for on-line hemodiafiltration / E. Gatti, C. Ronco // *Contrib Nephrol.* – 2011. – P. 170-185.
41. Graham, T. The Bakerian lecture: Osmotic force / T. Graham // *Philos Trans R Soc Lond.*- 1854. – P. 117-128.
42. Graham, T. Liquid diffusion applied to analysis / T. Graham // *Philos Trans R Soc Lond.* – 1861. – P.151-183.
43. Grooteman, M.P. Effect of online hemodiafiltration on all-cause mortality and cardiovascular outcomes / M.P. Grooteman, M.A. van de Dorpel, M.L. Bots [et al.] // *J Am Soc Nephrol.* – 2012. -Vol.23(6). – P. 1087-1096.
44. Haas, G. Versuche der Blutauswaschung am Lebenden mit Hilfe der Dialyse / G. Haas // *Klin Wochenschr.* – 1925. - Vol.4. – P.13–14.
45. Henderson, L.W. Kinetics of hemodiafiltration. II. Clinical characterization of a new blood cleansing modality / L.W. Henderson, C.K. Colton, C.A. Ford // *J Lab Clin Med.* -1975. - Vol.85(3). -P. 372-391.
46. Henderson, L.W. Biophysics of Ultrafiltration and Hemofiltration / L.W. Henderson, In: Maher, J.F. // *Replacement of Renal Function by Dialysis.* Springer, Dordrecht. -1989. - P.300-326.
47. Howell, W. H. Two New Factors in Blood Coagulation—Heparin and Pro-Antithrombin / W. H. Howell, E. Holt // *American Journal of Physiology-Legacy Content.* - 1918. - Vol. 3 (47). -P. 328–341.
48. Isakova, T. Fibroblast growth factor 23 is elevated before parathyroid hormone and phosphate in chronic kidney disease / T. Isakova, P. Wahl, G.S. Vargas [et al.] // *Kidney Int.* -2011. - Vol.79(12). – P. 1370-1378.

49. Kam-Tao Li P. Kidney Health for Everyone Everywhere - from Prevention to Detection and Equitable Access to Care / Li P. Kam-Tao, G.Garcia-Garcia, L. Siu-Fai [et al.] // *West Afr J Med.*- 2020.- Vol.37(4). – P. 368-376.
50. Kerr, P.B. Comparison of hemodialysis and hemodiafiltration: a long-term longitudinal study / P.B. Kerr, A. Argilés, J.L. Flavier [et al.] // *Kidney Int.* – 1992. - Vol.41(4). -P.1035-1040.
51. Kill, F. Development of a parallel-flow artificial kidney in plastics / F. Kill // *Acta Chir Scand Suppl.* -1960. - Vol.253. -P. 142-150.
52. Kobayashi, H. Removal of high molecular weight substances with large pore size membrane (BK-F) / H. Kobayashi, T. Ono, N. Yamamoto [et al.] // *Kidney Dial* 34(Suppl). – 1993. – P.154–157.
53. Kolff, W. J. De Kunstmatige Nier Een Dialysator met Groot Oppervlak / W. J. Kolff [et al.] // *Nederlands Tijdschrift Geneeskunde.* -1943. - Vol. 46/47(87). - P. 1684–1688.
54. Kolff, W.J. The artificial kidney: a dialyser with a great area.1944. / W. J. Kolff, H.T. Berk, M. ter Welle [et al.] // *J Am Soc Nephrol.* – 1997. - Vol.8(12). -P. 1959-1965.
55. Kolff, W.J Further development of a coil kidney; disposable artificial kidney / W. J. Kolff, B. J. Watschinger // *Lab Clin Med.* – 1956. - Vol.47(6). -P. 969-977.
56. Krieter, D.H. Protein-bound uraemic toxin removal in haemodialysis and post-dilution haemodiafiltration / D.H. Krieter, A. Hackl, A. Rodriguez [et al.] // *Nephrol Dial Transplant.* – 2010. - Vol.25(1). -P. 212-218.
57. Leber, H.W. Hemodiafiltration: a new alternative to hemofiltration and conventional hemodialysis / H.W. Leber, V. Wizemann, G. Goubeaud [et al.] // *Artif Organs.* -1978. - Vol.2(2). -P. 150-153.
58. Lin, C.L. Long-term on-line hemodiafiltration reduces predialysis beta-2-microglobulin levels in chronic hemodialysis patients / C.L. Lin, C.W. Yang, C.C. Chiang [et al.] // *Blood Purif.* -2001. - Vol.19(3). – P.301-307.

59. Locatelli, F. Effects of different membranes and dialysis technologies on patient treatment tolerance and nutritional parameters / F. Locatelli, F. Mastrangelo, B. Redaelli [et al.] // *Kidney Int.* -1996. - Vol.50(4). – P.1293-1302.
60. Locatelli, F. Effect of membrane permeability on survival of hemodialysis patients / F. Locatelli, A. Martin-Malo, T. Hannedouche [et al.] // *J Am Soc Nephrol.* – 2009. - Vol.20(3). -P. 645-654.
61. Locatelli, F. Can convective therapies improve dialysis outcomes? / F. Locatelli, C. Manzoni, A. Cavalli [et al.] // *Curr Opin Nephrol Hypertens.* -2009. - Vol.18(6). - P.476-480.
62. Locatelli, F. Management of anemia by convective treatments / F. Locatelli, C. Manzoni, L. Del Vecchio [et al.] // *Contrib Nephrol.* – 2011. – P. 162-172.
63. Lornoy, W. On-line haemodiafiltration. Remarkable removal of beta2-microglobulin. Long-term clinical observations / W. Lornoy, I. Beaus, J.M. Billioux [et al.] // *Nephrol Dial Transplant.* -2000. -15 Suppl.- P. 49-54.
64. Lornoy, W. Impact of convective flow on phosphorus removal in maintenance hemodialysis patients / W. Lornoy, J. De Meester, I. Beaus [et al.] // *J Ren Nutr.* – 2006. - Vol.16(1). – P. 47-53.
65. Lowrie, E.G. Protocol for the National Cooperative Dialysis Study / E.G. Lowrie, N.M. Laird, R. R. Henry // *Kidney Int Suppl.* – 1983. - Vol.13. -P.11-18.
66. Maduel, F. Change from conventional haemodiafiltration to on-line haemodiafiltration / F. Madueldel, C. Pozo, H. Garsia [et al.] // *Nephrol Dial Transplant.* – 1999. - Vol.14(5). - P.1202-1207.
67. Maduell, F. Online Hemodiafiltration Study Group from the Catalonian Society of Nephrology. Design and patient characteristics of ESHOL study, a Catalonian prospective randomized study / F. Maduell, F. Moreso, M. Pons [et al.] // *J Nephrol.* – 2011. - Vol.24(2). – P.196-202.
68. Maduell, F. High-efficiency postdilution online hemodiafiltration reduces all-cause mortality in hemodialysis patients / F. Maduell, F. Moreso, M. Pons [et al.] // *J Am Soc Nephrol.* 2 -2013. - Vol.24(3). -P. 487- 497.

69. Maduell, F. Is There an 'Optimal Dose' of Hemodiafiltration? / F. Maduell // Blood Purif. – 2015. - 40 Suppl. -P. 17-23.
70. Mandolfo, S. Pilot study to assess increased dialysis efficiency in patients with limited blood flow rates due to vascular access problems / S. Mandolfo, S. Borlandelli, E. Imbasciati [et al.] // Hemodial Int. -2008. - Vol.12(1). -P.55-61.
71. Masakane, I. Choice of modality with the use of high-performance membrane and evaluation for clinical effects / I. Masakane // Contrib Nephrol. - 2011. - Vol.173. – P. 84-94.
72. Masakane, I. Evidence for the Clinical Advantages of Predilution On-Line Hemodiafiltration / I. Masakane, K. Kikuchi, H. Kawanishi [et al.] // Contrib Nephrol. – 2017. - Vol.189. -P.17-23.
73. Meert, N. Effective removal of protein-bound uraemic solutes by different convective strategies: a prospective trial / N. Meert, S. Eloot, M.A. Waterloos [et al.] // Nephrol Dial Transplant. - 2009. - Vol.24(2). -P. 562-70.
74. Mercada, L. Hemodiafiltration Versus Hemodialysis and Survival in Patients With ESRD: The French Renal Epidemiology and Information Network (REIN) Registry / L. Mercada, J.E. Franck, M. Metzger [et al.] // Am J Kidney Dis. -2016. - Vol.68(2). -P. 247-255.
75. Mostovaya, I.M. EUDIAL1 – an official ERA-EDTA Working Group. Clinical evidence on hemodiafiltration: a systematic review and a meta-analysis / I.M. Mostovaya, P.J. Blankestijn, M.L. Bots [et al.] // Semin Dial. – 2014. - Vol.27(2). -P. 119-127.
76. Nistor, I. Convective versus diffusive dialysis therapies for chronic kidney failure: an updated systematic review of randomized controlled trials / I. Nistor, S.C. Palmer, J.C. Craig [et al.] // Am J Kidney Dis. – 2014. - Vol.63(6). – P. 954-967.
77. Nubé, M.J. Mortality reduction by post-dilution online-haemodiafiltration: a cause-specific analysis / M.J. Nubé, S.A. Peters, P.J. Blankestijn [et al.] // Nephrol Dial Transplant. -2017. -№1.- Vol.32(3). – P. 548-555.

78. Odell, R.A. Beta 2-microglobulin kinetics in end-stage renal failure / R.A. Odell, P. Slowiackek, J.E. Moran [et al.] // *Kidney Int.*- 1991. - Vol.39(5). -P. 909-1019.
79. Ok, E. Mortality and cardiovascular events in online haemodiafiltration (OL-HDF) compared with high-flux dialysis: results from the Turkish OL-HDF Study / E.S. Ok, G. Asci [et al.] // *Nephrol Dial Transplant.* -2013. - Vol.28(1). -P. 192-202.
80. Panichi, V. Chronic inflammation and mortality in haemodialysis: effect of different renal replacement therapies. Results from the RISCAVID study / V. Panichi, G.M. Rizza, S. Paoletti [et al.] // *Nephrol Dial Transplant.* -2008. - Vol.23(7). -P. 2337-2343.
81. Pedrini, L.A. Long-term effects of high-efficiency on-line haemodiafiltration on uraemic toxicity. A multicentre prospective randomized study/ L.A. Pedrini, V. De Cristofaro, M. Comelli [et al.] // *Nephrol Dial Transplant.* -2011. - Vol.26(8). -P. 2617-2624.
82. Penne, E.L. Patient- and treatment-related determinants of convective volume in post-dilution haemodiafiltration in clinical practice / E.L. Penne, N.C. van der Weerd, M.L. Bots [et al.] // *Nephrol Dial Transplant.* -2009. - Vol.24(11). -P. 3493-3499.
83. Penne, E.L. Role of residual kidney function and convective volume on change in beta2-microglobulin levels in hemodiafiltration patients / E.L. Penne, N.C. van der Weerd, P. J. Blankestijn [et al.] // *Clin J Am Soc Nephrol.* -2010. - Vol.5(1). - P. 80-86.
84. Penne, E.L. Short-term effects of online hemodiafiltration on phosphate control: a result from the randomized controlled Convective Transport Study (CONTRAST) / E.L. Penne, N.C. van der Weerd, M.A. van den Dorpel [et al.] // *Am J Kidney Dis.* -2010. - Vol.5(1). -P. 77-87.
85. Peters, S.A. Haemodiafiltration and mortality in end-stage kidney disease patients: a pooled individual participant data analysis from four randomized

- controlled trials / S.A. Peters, M.L. Bots, B. Canaud [et al.] // *Nephrol Dial Transplant.* -2016. - Vol.31(6). -P. 978-984.
86. Pisoni, R.L. The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS): design, data elements, and methodology / R.L. Pisoni, B.W. Gillespie, D.M. Dickinson [et al.] // *Am J Kidney Dis.* – 2004. - Vol.44(5 Suppl 2). -P. 7-15.
87. Quinton, W. Cannulation of blood vessels for prolonged hemodialysis / W. Quinton, D. Dillard, B. H. Scribner // *Hemodial Int.* -2004. - Vol.1;8(1). -P. 6-9.
88. Ramírez, R. Evolution of the concept of biocompatibility and the cardioprotective effect of on-line hemodiafiltration / R. Ramírez, A. Martín-Malo, P. Aljama // *Contrib Nephrol.* -2011. - Vol.175. - P. 110-116.
89. Ruopp, M.D. Youden Index and optimal cut-point estimated from observations affected by a lower limit of detection / M.D. Ruopp, N.J. Perkins, B.W. Whitcomb [et al.] // *Biom J.*- 2008. - Vol.50(3). - P. 419-430.
90. Schiffl, H. Effects of dialysis purity on uremic dyslipidemia / H. Schiffl, S.M.Lang // *Ther Apher Dial.* -2010. - Vol.14(1). – P. 5-11.
91. Schneider, H. Hemodynamic studies of diffusive and convective procedures using a polysulfone membrane / H. Schneider, E. Liomin, E. Streicher // *Contrib Nephrol.* - 1985. - Vol.46. -P.134-150.
92. Scialla, J.J. Fibroblast growth factor-23 and cardiovascular events in CKD / J.J. Scialla, H. Xie, M. Rahman [et al.] // *J Am Soc Nephrol.* -2014. - Vol.25(2). -P. 349-360.
93. See, E.J. Patient survival on haemodiafiltration and haemodialysis: a cohort study using the Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry / E.J. See, J. Hedley, J.W.M. Agar [et al.] // *Nephrol Dial Transplant.* -2019. - №1. - Vol.34(2). -P. 326-338.
94. Seiler, S. Associations of FGF-23 and sKlotho with cardiovascular outcomes among patients with CKD stages 2-4 / S. Seiler, K.S. Rogacev, H.J. Roth [et al.] // *Clin J Am Soc Nephrol.* -2014. -№6.- Vol.9(6). -P. 1049-1058.

95. Siritopol, D. New insights into the effect of haemodiafiltration on mortality: the Romanian experience / D. Siritopol, B. Canaud, S. Stuard [et al.] // *Nephrol Dial Transplant.* - 2015. - Vol.30(2). -P. 294-301.
96. Spalding, E.M. Effect of high haematocrit on the efficiency of high-flux dialysis therapies / E.M. Spalding, P. Pandya, K. Farrington // *Nephron Clin Pract.* - 2008. - Vol.110(2). -P. 86-92.
97. Susantitaphong, P. Convective therapies versus low-flux hemodialysis for chronic kidney failure: a meta-analysis of randomized controlled trials / P. Susantitaphong, M. Siribamrungwong, B. L. Jaber // *Nephrol Dial Transplant.* – 2013. - Vol.28(11). -P. 2859-2874.
98. Švára, F. Phosphorus Removal in Low-Flux Hemodialysis, High-Flux Hemodialysis, and Hemodiafiltration / F. Švára, F. Lopot, I. Valkovský [et al.] // *ASAIO J.* – 2016. - Vol.62(2). -P. 176-181.
99. Thalheimer, W. Experimental Exchange Transfusion Using Purified Heparin / W. Thalheimer, D. Y. Solandt, C. H. Best // *The Lancet.* -1938. - № 6001 Vol. (232). - P. 554–557.
100. Vaslaki, L. On-line haemodiafiltration versus haemodialysis: stable haematocrit with less erythropoietin and improvement of other relevant blood parameters / L. Vaslaki, L. Major, K. Berta [et al.] // *Blood Purif.* -2006. - Vol.24(2). -P. 163-173.
101. Wanner, C. Effect of dialysis flux and membrane material on dyslipidaemia and inflammation in haemodialysis patients / C.Wanner, U. Bahner , R. Mattern [et al.] // *Nephrol Dial Transplant.* -2004. - Vol. (10). -P. 2570-2575.
102. Ward, R.A. Blood flow rate: an important determinant of urea clearance and delivered Kt/V / R.A. Ward // *Adv Ren Replace Ther.* -1999. - Vol. 6(1). -P. 75-79.
103. Ward, R.A. A comparison of on-line hemodiafiltration and high-flux hemodialysis: a prospective clinical study / R.A. Ward, B. Schmidt, J. Hullin [et al.] // *J Am Soc Nephrol.* -2000. - Vol.11(12). -P.2344-2350.

104. Ward, R.A. Do clinical outcomes in chronic hemodialysis depend on the choice of a dialyzer? / R.A. Ward // Semin Dial. -2011. - Vol.24(1). -P. 65-71.
105. Wizemann, V. Efficacy of haemodiafiltration/ V. Wizemann, M. Külz, B. Nederlof // Nephrol Dial Transplant. -2001. -№16.- Suppl 4. -P. 27-30.

**Благодарность.** Автор выражает сердечную благодарность своим учителям - научным консультантам: д.м.н., профессору **К.Я. Гуревичу** и профессору кафедры «Педагогики, философии и права» **С.Л. Плавинскому** за великое счастье трудиться в науке вместе с ними и за неоценимую помощь при подготовке к защите данного диссертационного исследования.



**Приложение.****СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА****Перечень таблиц**

1. Стр. 29. Таблица 1. Объемы замещения при проведении ГДФ-01, ассоциированные с преимуществом выживания в проведенных разными авторами клинических исследованиях
2. Стр. 39. Таблица 2. Распределение исследованных пациентов по группам
3. Стр. 41. Таблица 3. Дизайн ретроспективного обсервационного исследования
4. Стр. 46. Таблица 4. Встречаемость сердечно-сосудистой патологии и сахарного диабета в структуре заболеваемости исследованных пациентов
5. Стр. 48. Таблица 5. Основные клинико-антропометрические характеристики исследованных пациентов.
6. Стр. 50. Таблица 6. Сравнение основных лабораторных показателей в группах живых и умерших пациентов
7. Стр. 53. Таблица 7. Сравнение нормализованных величин инфузионных и конвекционных объемов замещения в группах изучаемых пациентов
8. Стр. 55. Таблица 8. Квартили распределения подгрупп пациентов по величине отношения инфузионного объема к площади поверхности тела
9. Стр. 55. Таблица 9. Квартили распределения подгрупп пациентов по величине отношения конвекционного объема к площади поверхности тела
10. Стр. 56. Таблица 10. Квартили распределения подгрупп пациентов по величине отношения инфузионного объема к массе тела

11. Стр. 57. Таблица 11. Распределение подгрупп пациентов по квартилям по величине отношения конвекционный объем / масса тела
12. Стр. 58. Таблица 12. Квартили распределения подгрупп пациентов по величине отношения инфузионного объема к индексу массы тела
13. Стр. 59. Таблица 13. Квартили распределения подгрупп пациентов по величине отношения конвекционного объема к индексу массы тела
14. Стр. 59. Таблица 14. Квартили распределения подгрупп пациентов по величине отношения инфузионного объема к общей воде в организме
15. Стр. 60. Таблица 15. Квартили распределения подгрупп пациентов по величине отношения конвекционного объема к общему объему воды в организме
16. Стр. 61. Таблица 16. Квартили распределения подгрупп пациентов по величине отношения инфузионного объема к объему распределения мочевины в организме
17. Стр. 62. Таблица 17. Квартили распределения подгрупп пациентов по величине отношения конвекционного объема к объему распределения мочевины в организме
18. Стр. 63. Таблица 18. Квартили распределения подгрупп пациентов по медиане отношения инфузионного объема к массе тела
19. Стр. 64. Таблица 19. Квартили распределения подгрупп пациентов по медиане отношения конвекционного объема к массе тела
20. Стр. 64. Таблица 20. Квартили распределения подгрупп пациентов по медиане отношения инфузионного объема к площади поверхности тела
21. Стр. 66. Таблица 21. Квартили распределения подгрупп пациентов по медиане отношения конвекционного объема к площади поверхности тела
22. Стр. 67. Таблица 22. Квартили распределения подгрупп пациентов по медиане отношения инфузионного объема к индексу массы тела
23. Стр. 67. Таблица 23. Квартили распределения подгрупп пациентов по медиане отношения конвекционного объема к индексу массы тела

24. Стр. 68. Таблица 24. Квартили распределения подгрупп пациентов по медиане отношения инфузионного объема к общему объему воды в организме
25. Стр. 69. Таблица 25. Квартили распределения подгрупп пациентов по медиане отношения инфузионного объема к общему объему воды в организме
26. Стр. 70. Таблица 26. Квартили распределения подгрупп пациентов по медиане отношения инфузионного объема к объему распределения мочевины
27. Стр. 71. Таблица 27. Квартили распределения подгрупп пациентов по медиане отношения конвекционного объема к объему распределения мочевины
28. Стр. 73. Таблица 28. Результаты логистического регрессионного анализа
29. Стр. 74. Таблица 29. Упрощенная модель регрессионного анализа
30. Стр. 78. Таблица 30. Чувствительность и специфичность нормализованных показателей

### **Перечень рисунков.**

- Стр. 43. Рисунок 1. Аппарат BCM FRESENIUS
- Стр. 76. Рисунок 2. Диаграммы индекса выживания диализных пациентов, полученные в результате регрессионного анализа по двум прогностическим моделям.
- Стр. 77. Рисунок 3. Распределение чувствительности и специфичности параметров диализных пациентов по склонности к летальному исходу.