

DOI: 10.15825/1995-1191-2015-4-63-71

ВОЗМОЖНОСТИ ДОСТИЖЕНИЯ ЦЕЛЕВОГО КОНВЕКЦИОННОГО ОБЪЕМА ПРИ ON-LINE ГЕМОДИАФИЛЬТРАЦИИ

А.Б. Сабодаш^{1, 3}, Г.А. Земченков³, Н.С. Казанцева³, К.А. Салихова³, О.В. Макарова³,
Я.Ю. Пролетов^{1, 3}, А.Ю. Земченков^{1, 2}

¹ Кафедра нефрологии и диализа

ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России,
Санкт-Петербург, Российская Федерация

² Кафедра внутренних болезней и нефрологии

ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский
университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России,
Санкт-Петербург, Российская Федерация

³ Невский нефрологический центр, ООО «Б. Браун Авитум Руссланд Клиникс»,
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Цель: оценить достижимость рекомендованных конвекционных объемов при гемодиализации (ГДФ) и факторы, ей препятствующие. **Материалы и методы.** В коротком интервенционном сплошном исследовании среди 67 стабильных гемодиализных пациентов одного центра удалось добиться конвекционного объема более 24 л/сеанс у 60 (90%). **Результаты.** Объем замещения во всей группе увеличился с $21,1 \pm 1,6$ до $23,8 \pm 1,2$ л/сеанс ($p < 0,01$). Группа не достигших целевого объема замещения не отличалась от группы достигших по возрасту, сроку заместительной терапии и по ультрафильтрации за сеанс. Существенно различались объемы замещения, достигнутые на первом сеансе ($22,2 \pm 1,7$ в. $23,6 \pm 1,5$ л, $p = 0,004$), трансмембранное давление (170 ± 40 в. 146 ± 24 мм рт. ст., $p = 0,009$), а также продолжительность сеанса (248 ± 15 в. 262 ± 17 мин, $p = 0,0017$). Скорость кровотока в начале исследования различалась у достигших и не достигших целевого объема: 353 ± 21 в. 339 ± 19 мл/мин, $p = 0,035$. У достигших целевого объема давление в венозном сегменте было достоверно ниже, чем у не достигших: 154 ± 25 в. 176 ± 36 , $p = 0,02$. Трансмембранное давление также было выше у пациентов, не достигших целевого объема (164 ± 36 в. 144 ± 24 , $p = 0,014$), и имело тенденцию к росту от сеанса к сеансу. У не достигших целевого объема площадь мембраны диализатора была меньше: $1,75 \pm 0,2$ в. $1,91 \pm 0,2$ м² ($p = 0,02$). В модели множественной бинарной логистической регрессии переменными, повышающими шанс на достижение целевого объема замещения, оказались время диализа и площадь мембраны диализатора, а понижающим – трансмембранное давление. Удлинение сеанса на 15 минут связано с повышением шанса на достижение целевого объема на 39% (95% ДИ 5–82%; $p = 0,02$). Большая на 0,1 м² площадь мембраны ассоциировалась с повышением шанса на 4,2% (95% ДИ 0,2–8,4%; $p = 0,04$). Увеличение трансмембранного давления на 10 мм рт. ст. соотносилось со снижением шанса на 17% (95% ДИ 0–70%; $p = 0,05$). **Заключение.** Для достижения конвекционного объема в 24 л/сеанс необходимо обеспечить эффективный забор крови, увеличивать время сеанса и площадь диализатора, не допуская роста трансмембранного давления; значимая коморбидность затрудняет достижение целевого объема. Накапливающиеся данные исследований пока приводят к неоднозначным выводам о необходимых значениях объемов и путях их достижения, требуя продолжения исследований.

Ключевые слова: гемодиализация, конвекционный объем, объем замещения.

Для корреспонденции: Сабодаш Анастасия Борисовна. Адрес: 193318, Санкт-Петербург, ул. Бадаева, д. 1, стр. 1а.
Тел. (812) 640-13-04. E-mail: sabodash@list.ru.

For correspondence: Sabodash Anastasia Borisovna. Address: 1, Badaeva str., bld. 1a, St. Petersburg, 193318, Russian Federation.
Tel. (812) 640-13-04. E-mail: sabodash@list.ru.

THE ACHIEVABILITY OF TARGET CONVECTION VOLUMES IN ON-LINE HEMODIAFILTRATION

A.B. Sabodash^{1, 3}, G.A. Zemchenkov³, N.S. Kazantseva³, K.A. Salikhova³, O.V. Makarova³, Y.Y. Proletov^{1, 3}, A.Y. Zemchenkov^{1, 2}

¹ I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

² I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

³ B. Braun Avitum Russland Clinics, St. Petersburg, Russian Federation

Aim. To evaluate the achievability of recommended convection volumes in hemodiafiltration (HDF) and impeding factors. **Materials and methods.** In short interventional one-center study among 67 stable prevalent dialysis patients we succeeded in achieving convection volume of more than 24 l/session in 60 patients (90%). **Results.** Substitution volume rose in the whole group from 21.1 ± 1.6 to 23.8 ± 1.2 l/session ($p < 0.01$). 12 patients, who didn't achieve target volume had similar age, duration of renal replacement therapy and ultrafiltration rate as those who did. They differed from 55 patients who achieved target volume by substitution volume at first session in evaluation period (22.2 ± 1.7 vs. 23.6 ± 1.5 liters, $p = 0.004$), by transmembrane pressure (170 ± 40 vs. 146 ± 24 mmHg, $p = 0.009$) and by session duration (248 ± 15 vs. 262 ± 17 min, $p = 0.0017$). Blood flow rate also differed at the start of the study between the achievers and non-achievers: 353 ± 21 vs. 339 ± 19 ml/min, $p = 0.035$. The pressure in venous segment was lower in the achievers (154 ± 25 vs. 176 ± 36 , $p = 0.02$) as well as transmembrane pressure (144 ± 24 vs. 164 ± 36 , $p = 0.014$) which has been rising session by session in non-achievers. In non-achievers the membrane surface area was lower: 1.75 ± 0.2 vs. 1.91 ± 0.2 m² ($p = 0.02$). In the multiple binary logistic regression model the session duration and membrane surface area were positive factors while the transmembrane pressure was negative one. Session prolonged by 15 min was associated with increase in relative chance to achieve target volume by 39% (95% CI 5–82%; $p = 0.02$). The membrane surface area enlarged by 0.1 m² was linked with increase of chance by 4.2% (95% CI 0.2–8.4%; $p = 0.04$). The transmembrane pressure increased by 10 mmHg was associated with decreased chance to achieve target volume by 17% (95% CI 0–70%; $p = 0.05$). **Conclusion.** To achieve convection volume of 24 l/session one needs to afford effective blood flow rate, to increase the session duration and membrane surface area, avoiding high transmembrane pressure; severe comorbidity can hamper achieving target volume. Accumulating data of different studies are rather divergent in conclusions with regard to required target volume and ways to ensure its achievability, so study continuation is mandatory.

Key words: hemodiafiltration, convective volume, substitution volume.

ВВЕДЕНИЕ

В 2012–2013 гг. были опубликованы результаты трех крупнейших рандомизированных многоцентровых исследований по оценке возможности улучшения клинических (твердых) исходов лечения при использовании гемодиализа (ГД) в сравнении с низкопоточным или высокопоточным гемодиализом (ГД). Подробный обзор и анализ результатов опубликован в международной и русскоязычной [1] литературе; доступны также метаанализы исследований по ГДФ [2, 3]. Одним из выводов этих публикаций является обобщенное суждение о целевом конвекционном объеме, необходимом для получения преимуществ от использования ГДФ в сравнении с ГД. Во вторичном анализе в исследовании CONTRAST преимущество ГДФ в отношении риска общей летальности было продемонстрировано только для верхней тертили конвекционных объемов ($>21,95$ л/сеанс – относительный риск (ОР) 0,61; 95% ДИ 0,38–0,98), а для нижней тертили ($<18,17$ л) статистической значимости едва не достигло *повышение* рисков сердечно-сосудистых событий для

ГДФ в сравнении с ГД (ОР 1,41; 95% ДИ 0,92–2,11) [4]. В исследовании Ok E. et al. (Turkish OL-HDF Study) медиана объемов замещения составила 17,4 л (что вместе с ультрафильтрацией соответствовало 20,1 л конвекционного объема). В группе с объемом замещения выше медианы относительные риски (ОР) были ниже: для общей летальности – 0,54 (95% доверительный интервал (ДИ) 0,31–0,93, $p = 0,02$), для сердечно-сосудистой – 0,29 (95% ДИ 0,12–0,65; $p = 0,003$) [5]. При разделении пациентов Каталонского исследования ESHOL на тертили по конвекционным объемам преимущество в выживаемости получили только пациенты верхних двух тертилей: для объемов 23,1–25,4 л/сеанс – снижение риска на 40% (95% ДИ 10–61%); выше 25,4 л/сеанс – на 45% (95% ДИ 16–66%), $p < 0,01$).

Хотя вторичные анализы и не указывают на направление причинно-следственной связи и их выводы подвержены влиянию возможных предвзятостей и сопутствующих факторов, во многом именно эти свидетельства стали основанием для рекомендаций специальной группы ERA-EDTA (EUDIAL [6]) в

отношении целевого значения конвекционного объема – 24 л/сеанс (или 6 л/ч); предложены также нормализованные целевые уровни: по весу – 80 мл/кг/ч и по площади поверхности тела – 3 л/м²/ч, хотя анализ данных ESHOL не поддерживает целесообразность такой нормализации [1, 9].

Эффективному достижению такого целевого объема у всех пациентов, получающих лечение ГДФ, препятствует проблема гемоконцентрации, нарастающей на протяжении гемофильтра от артериального конца к венозному на 30–55% в зависимости от скорости кровотока и продолжительности сеанса [1]. В последние годы такая гемоконцентрация обсуждается чаще в терминах фильтрационной фракции [7].

Тем не менее в одной из крупных диализных сетей принято требование минимального объема замещения в 21 л за сеанс [8], в большинстве международных и национальных рекомендаций такая величина пока не установлена [8].

Авторами CONTRAST начато годичное исследование CONTRAST-II, оценивающее возможность большинства пациентов достичь высоких конвекционных объемов (более 22 л/сеанс), оперируя скоростью кровотока, временем диализа и фильтрационной фракцией (до 400 мл/мин, 4 ч и 33% соответственно) [9].

Целью настоящего исследования явилась оценка возможности достижения всеми стабильными пациентами целевого конвекционного объема в ходе проведения гемодиализа on-line (ГДФ), рекомендованного EUDIAL Group (24 л на сеанс) только за счет объема замещения. Дополнительный учет ультрафильтрации (УФ) в оценке общего конвекционного объема будет повышать долю пациентов, достигающих целевых значений. Все подходящие пациенты одного амбулаторного диализного центра были включены в короткое исследование по увеличению конвекционных объемов до 24 л за сеанс.

МЕТОДЫ

Из 111 получавших диализ в постоянном амбулаторном режиме пациентов в исследование не были включены 44 пациента: 19 отказались при получении информированного согласия, у 3 уровень гемоглобина был выше 140 г/л без терапии ЭПО, у 7 действующий сосудистый доступ обеспечивал недостаточный кровоток, 2 субъективно неудовлетворительно переносили ГДФ, 12 участвовали в других исследованиях, 1 пациент с болезнью Фабри получал диализ в режиме ГДФ с преддиализом (40 л) 4 раза в неделю. В исследование включены 67 пациентов в возрасте 54 ± 13 лет со сроком заместительной почечной терапии 66 ± 65 мес., исходно получавших ГД (54 человека) или ГДФ (13 человек) со средним конвекционным объемом 21,1 ± 1,6 л. Диализ проводился на аппаратах DIALOG+, высокопоточные диализаторы и ге-

мофильтры Xevonta 18–23 и Diacap 20–23. Типы и размеры диализаторов в ходе короткого исследования не менялись. Продолжительность сеансов составляла 259 ± 18 мин и не менялась в группе в целом на протяжении исследования. 16 пациентов страдали тяжелой сосудистой патологией, условно разделенной на церебро-васкулярную болезнь (9 пациентов – перенесенные ОНМК) и сердечно-сосудистую патологию (7 пациентов – перенесенный ОИМ или ХСН). Всем пациентам на протяжении трех последовательных сеансов предпринималась попытка увеличить конвекционный объем до величины не менее 24 л за сеанс.

В начале первого сеанса устанавливался объем замещения 24 л, и оценивалось соотношение скорости конвекционного потока к скорости потока крови [10]. В случае если это соотношение превышало 30%, врач увеличивал скорость кровотока до снижения этого соотношения менее 30%, в случае невозможности повышения скорости кровотока уменьшался объем замещения. При высоких кровотоках, обеспечиваемых фистулой, объемы выше 24 л достигались без повышения фильтрационной фракции до 30%. В редких случаях при относительно низком уровне гемоглобина по решению врача допускалось превышение установленного ограничения фильтрационной фракции в 30% для сохранения объема замещения выше 24 л.

Кроме того, в случаях повышения трансмембранного давления (ТМД) более 300 мм рт. ст. (обычно через 2 ч и более от начала сеанса) экстракорпоральный контур промывали физиологическим раствором и при сохранении высоких значений ТМД уменьшали объем замещения, для исключения риска тромбоза контура крови.

Статистическая обработка материалов проводилась методами вариационной статистики при нормальных распределениях величин для сравнения показателей в подгруппах и в динамике. Частоты сравнивались в χ^2 -тесте, связь между величинами с нормальным распределением оценивалась по коэффициенту корреляции Пирсона, в других случаях – по непараметрическим тестам Краскала–Уоллеса или U Манна–Уитни. Факторы, влияющие на достижение целевых объемов, оценивались в скорректированной модели множественной бинарной логистической регрессии. Расчеты проводились с помощью пакета программ SPSS.20

РЕЗУЛЬТАТЫ

В табл. 1 представлены результаты попытки достичь объема замещения не ниже 24 л за сеанс в трех последовательных сеансах ГДФ. За три сеанса доля пациентов с объемами замещения менее 24 л за сеанс уменьшилась с 27 до 18%. Доля пациентов с общим конвекционным объемом менее 24 л уменьшилась с 16 до 10%.

Таблица 1

**Изменение объема замещения и общего конвекционного объема
от исходного к третьему сеансу ГДФ**

**Changes in substitution volume and the total convection volume from
the baseline to the third HDF session**

	Исходно	1-й сеанс	2-й сеанс	3-й сеанс
Средний V_z ($\pm$ SD)	$21,1 \pm 1,6$	$23,4 \pm 1,6^*$	$23,7 \pm 1,5^*$	$23,8 \pm 1,2^*$
Средний V_k ($\pm$ SD)	$23,8 \pm 1,4$	$25,7 \pm 1,9^*$	$26,1 \pm 1,9^*$	$25,9 \pm 1,7^*$
Число не достигших целевого V_z (24 л)	11/13 (84%)	18/67 (27%)*	15/67 (22%)*	12/67 (18%)*#
Число не достигших V_k (24 л)	6/13 (46%)	11/67 (16%)*	10/67 (15%)*	7/67 (10%)*

Примечание. V_z – объем замещения; V_k – общий конвекционный объем; * – отличие от исходного, $p < 0,01$; # – отличие от 1-го сеанса, $p < 0,05$.

Динамика перехода пациентов в группу достигших целевого объема замещения представлена на рис. 1.

Изменение общего конвекционного объема по группам достигших и не достигших целевого объема замещения к 3-му сеансу представлено на рис. 2.

Общий конвекционный объем увеличился в группе достигших целевого объема замещения и не изменился в группе не достигших, в результате различия между группами составили на первом, втором и третьем сеансе соответственно +1,60 (95% ДИ 0,47–

2,72) литра, +2,84 (95% ДИ 1,77–3,96) литра и +2,94 (95% ДИ 2,08–3,79) литра. В результате общего конвекционного объема в 24 л/сеанс не достигли на первом сеансе 11 пациентов (16%), на втором – 10 пациентов (15%) и на третьем – 7 пациентов (10%).

Группа из 12 пациентов, не достигших к третьему сеансу целевого объема замещения, не отличалась от группы 55 достигших пациентов по возрасту (58 ± 14 v. 53 ± 13 лет, $p = 0,3$), сроку заместительной почечной терапии (67 ± 51 v. 65 ± 68 мес., $p = 0,95$) и по объему ультрафильтрации за сеанс ($2,2 \pm 0,7$ v. $2,3 \pm 1,0$ л, $p = 0,7$).

При этом существенно различались объемы замещения, достигнутые уже на первом сеансе, ($22,2 \pm 1,7$ v. $23,6 \pm 1,5$ л, $p = 0,004$), трансмембранное давление (170 ± 40 v. 146 ± 24 мм рт. ст., $p = 0,009$), а также продолжительность сеанса диализа (248 ± 15 v. 262 ± 17 мл/мин, $p = 0,0017$).

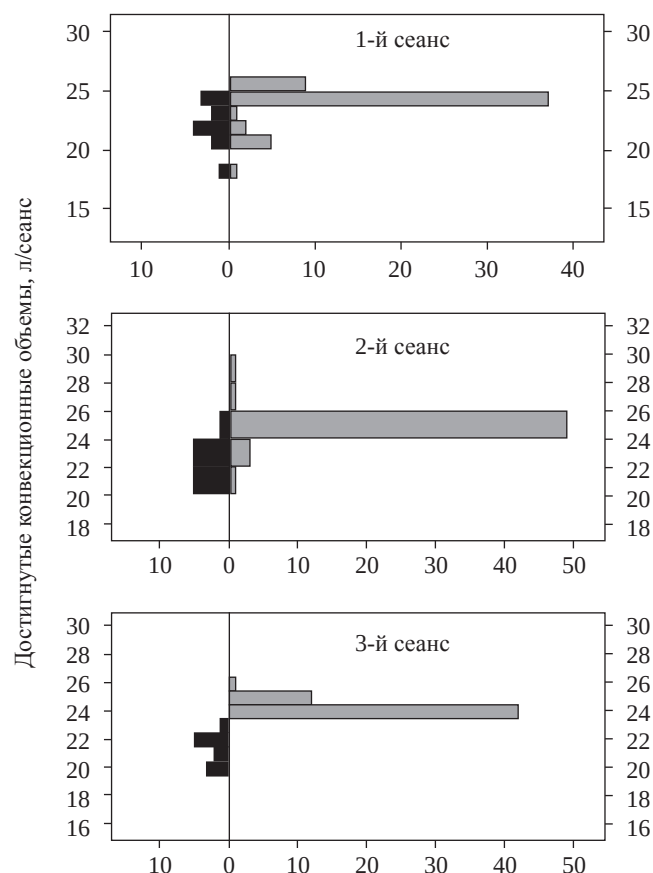


Рис. 1. Динамика перехода пациентов в группу достигших целевого объема замещения от первого к третьему сеансу

Fig. 1. Dynamics of the patients' transfer into the groups of "achievers" from first to third dialysis session

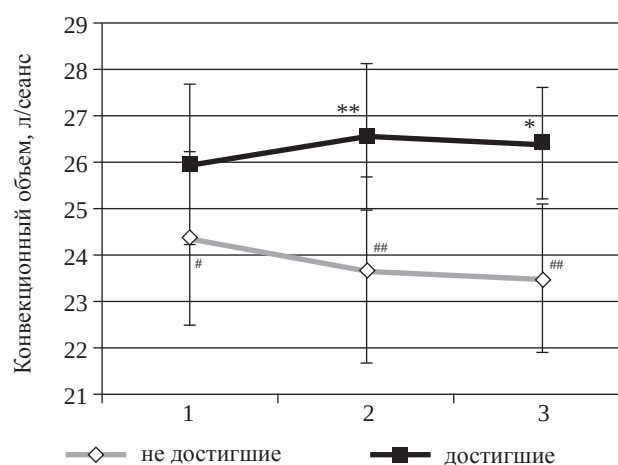


Рис. 2. Изменение общего конвекционного объема ($V_z + UF$) по группам пациентов, достигших и не достигших целевого объема замещения от первого к третьему сеансу. Отличие от 1-го сеанса: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$. Различия между группами: # – $p < 0,02$; ## – $p < 0,001$

Fig. 2. The changes of total convection volume ($V_{sub} + UF$) in groups of "achievers" and "non-achievers" target convection volume from first to third dialysis session. Differs from first session: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$. Differs between groups: # – $p < 0,02$; ## – $p < 0,001$

Таблица 2

Параметры скорректированной модели множественной бинарной логистической регрессии, влияющие на вероятность достижения целевого конвекционного объема

The adjusted multiple binary logistic regression model: parameters, which can affect the probability to achieve target convection volume

Параметр	b	SE	Wald	df	p	ОШ	95% ДИ ОШ
Продолжительность сеанса (на каждые 15 мин)	0,329	0,141	5,444	1	0,02	1,390	1,054 1,832
Площадь мембраны (на каждые 0,1 м ²)	0,041	0,020	4,224	1	0,04	1,042	1,002 1,084
TMD (на каждые 10 мм рт. ст.)	-0,181	0,093	3,829	1	0,050	0,834	0,6961 1,000
Константа	-14,29	7,023	4,139	1	0,042		

Примечание. b – натуральный коэффициент регрессии; SE – стандартная ошибка b; Wald – статистика Вальда; df – число степеней свободы; p – вероятность отличия коэффициента регрессии от 0; ОШ – относительный шанс (повышение шанса на достижение целевого объема, связанное с увеличением параметра на 1 единицу); 95% ДИ ОШ – 95% доверительный интервал ОШ; модель скорректирована на возраст, коморбидность, скорость кровотока, ультрафильтрацию за сеанс.

Скорость кровотока в начале исследования достоверно различалась у пациентов, достигших и не достигших целевого объема: 353 ± 21 v. 339 ± 19 мл/мин, $p = 0,035$; три пациента, не достигших на первом сеансе целевого объема, перешли в категорию достигших при увеличении скорости кровотока на 30–50 мл/мин; в группе исходно не достигавших целевого объема скорость кровотока статистически значимо возросла 358 ± 20 v. 339 ± 19 ($p < 0,05$). В 59% случаев использовались фистульные иглы 16G, в 41% – 15G. При использовании игл большего размера достигнутые объемы были выше не на первом, но на втором и третьем сеансе (в тесте U Манна–Уитни $p = 0,205$; $p = 0,038$ и $p < 0,01$ соответственно).

У достигших целевого объема давление в венозном сегменте магистральной артерии было достоверно ниже, чем у не достигших: 154 ± 25 v. 176 ± 36 , $p = 0,02$. Трансмембранное давление также было выше у пациентов, не достигших целевого объема (164 ± 36 v. 144 ± 24 , $p = 0,014$), и имело тенденцию к росту от сеанса к сеансу. У пациентов, не достигших целевого объема на третьем (но не на первом) сеансе, площадь мембраны диализатора была меньше: $1,75 \pm 0,2$ v. $1,91 \pm 0,2$ м² ($p = 0,02$).

В модели множественной бинарной логистической регрессии (табл. 2) значимыми переменными, повышающими шанс на достижение целевого объема, оказались время диализа и площадь мембраны диализатора, а понижающим – трансмембранное давление (последнее – с пограничным коэффициентом значимости). Увеличение продолжительности сеанса на 15 минут было связано с повышением шанса на достижение целевого объема на 39% (95% ДИ 5–82%; $p = 0,02$). Большая на 0,1 м² площадь мембраны ассоциировалась с повышением шанса на 4,2% (95% ДИ 0,2–8,4%; $p = 0,04$). Увеличение трансмембранного давления на 10 мм рт. ст. соотносилось в модели со снижением шанса на достижение на 17% (95% ДИ 0–70%; $p = 0,05$).

Распределение по тяжелой коморбидности было значимо для достижения целевого объема как на первом сеансе – коморбидность у 8/18 не достигших v. 8/49 у достигших (в χ^2 -тесте $p = 0,02$), – так и на последнем – у 6/12 v. 6/55 у достигших ($p = 0,02$). Тем не менее в модель множественной бинарной логистической регрессии коморбидность в избранном варианте представления в качестве значимой категориальной переменной не вошла.

Распределение достигнутых объемов замещения было связано с используемым диализатором в тесте Краскала–Уоллеса не на первом сеансе, но на втором и третьем ($p > 0,2$; $p = 0,015$ и $p = 0,035$ соответственно). Эта ассоциация складывалась, по-видимому, из связи распределения с площадями диализаторов (в тесте Краскала–Уоллеса $p = 0,077$; $p = 0,016$ и $p = 0,012$, соответственно) и в меньшей степени с материалом мембраны – Xevonta/PS (в тесте U Манна–Уитни $p = 0,081$; $p = 0,061$ и $p = 0,049$ соответственно для первого, второго и третьего сеансов).

Техническими сложностями при достижении целевого объема были недостаточный забор крови и редко – частичное тромбирование кровопроводящего контура, а также высокое трансмембранное давление. Осложнения чаще наблюдались у пациентов, не достигших целевого объема (табл. 3). Количество наблюдений (и осложнений) было недостаточным для того, чтобы оценить относительное значение факторов, через которые реализуется сложность достижения целевого объема у ряда пациентов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Со времени появления свидетельств о необходимости достижения определенного целевого конвекционного объема при проведении он-лайн ГДФ и обнародования позиции EUDIAL Group (24 л за сеанс) опубликован целый ряд исследований, направленных как на подтверждение такой необходимости, так и на поиск путей достижения целевого объема [10].

Таблица 3

Осложнения, связанные с достижением целевого объема замещения

Adverse effects while achieving target substitution volume

Сеанс	Осложнение	Всего	У не достигших (n_1)	У достигших (n_2)	Сравнение групп
1-й сеанс ($n_1 = 49$) ($n_2 = 18$)	ТМД Тромб Забор	2 1 6	2 6	1	8/18 v. 1/49 χ^2 -тест $p < 0,0001$
2-й сеанс ($n_1 = 52$) ($n_2 = 15$)	ТМД Тромб Забор	1 4	1 4		5/15 v. 0/52 χ^2 -тест $p < 0,0001$
3-й сеанс ($n_1 = 55$) ($n_2 = 12$)	ТМД Тромб Забор	1 2	2	1	2/12 v. 1/55 χ^2 -тест $p = 0,024$
Всего		17	15	2	

Примечание. ТМД – рост трансмембранного давления выше 300 мм рт. ст.; *тромб* – визуальные признаки частичного тромбирования экстракорпорального контура; *забор* – невозможность установить достаточно высокий кровоток, чтобы фильтрационная фракция не превышала 30%.

Поскольку в наблюдательных исследованиях обычно фиксируется высокая частота переводов между модальностями диализной терапии, для построения адекватной модели требуются усложненные статистические методы. Для сопоставления результатов лечения ГДФ с объемами замещения более 21 л за сеанс из почти 48 тыс. пациентов (369 центров в 12 странах) были отобраны 1590 вновь принятых на диализ пациентов с сопоставленной вероятностью назначения ГДФ (propensity score matched) и с учетом взвешивания обратной вероятности прекращения наблюдения (цензурирования) – (Inverse Probability of Censoring Weighting – IPCW). Относительный риск смерти при ГДФ для такой группы составил 0,501 (95% ДИ 0,366–0,684; $p < 0,001$). В относительно выигрышной ситуации оказывались пациенты без сахарного диабета, пациенты в возрасте 65–74 года, с ожирением и с высоким АД [11].

Поиски целевого конвекционного объема, достаточного для получения преимуществ в выживаемости, продолжены и в другом ретроспективном исследовании на когорте 2293 вновь принятых на диализ пациентов за 101-месячный интервал, судьба которых прослеживалась не менее двух лет. Относительная выживаемость пациентов на ГДФ в регрессионном анализе с нелинейной (кубической) моделью (скорректированной на возраст, пол, индекс коморбидности Чарлсон, тип сосудистого доступа, альбумин, Kt/V и log СРБ) росла при увеличении конвекционного объема примерно с 55 л/нед. (18,5 л/сеанс) до 75 л/нед. (25 л/сеанс). Выделив из групп пациентов с верхним тертилем достигнутых объемов ($>21,6$ л/сеанс) и нижним тертилем ($<18,8$ л/сеанс) сопоставленные группы по вероятности назначения высокообъемной и низкообъемной ГДФ, авторы получили преимущество в выживаемости в 3,42 раза (95% ДИ 1,68–6,98; $p < 0,001$) [12].

Если в первом опубликованном анализе (2009 г.) достигнутых конвекционных объемов этот показатель превысил целевой в 6 л/ч (24 л/сеанс) только у 18% пациентов, то в последующем эта доля быстро росла [13].

Дополнительный анализ результатов рандомизированного исследования CONTRAST не продемонстрировал замедления прогрессирования сердечно-сосудистой патологии при ГДФ в сравнении с низкопоточным ГД: в 4-летнем наблюдении не достигли статистической значимости различия в скорости изменения массы левого желудочка ($-0,9$ г/год [95% ДИ $-8,9$ – $-7,7$] v. $12,5$ г/год [95% ДИ $-3,0$ – $-27,5$]; $p = 0,13$) и фракции выброса ($-0,3\%$ /год [95% ДИ $-2,3\%$ – $-1,8\%$] v. $-3,4\%$ /год [95% ДИ $-5,9\%$ – $0,9\%$]; $p = 0,17$). Различий не было как в целом в группах, так и при анализе по подгруппам по возрасту, остаточной функции почек, сроку диализа, наличию диабета, сердечно-сосудистой патологии в анамнезе или по конвекционным объемам [14].

Авторы CONTRAST в дополнительном вторичном анализе для подгруппы в 116 пациентов с наибольшими конвекционными объемами (верхняя тертиль) построили регрессионные модели без коррекции, с коррекцией на ряд потенциально влияющих параметров и с дополнительной коррекцией на продолжительность сеанса ГДФ. Относительные риски в сравнении с ГД составили 0,61, 0,62 и 0,64 соответственно, то есть включение в модель продолжительности сеанса не изменило существенно снижение риска, и таким образом, преимущество в выживаемости для высокообъемной ГДФ не зависело от продолжительности сеанса [15]. В нашем исследовании большая продолжительность сеанса была связана с увеличением шанса на достижение целевого объема на 39%. Более того, само увеличение продолжительности сеанса может приводить к повышению гемоди-

намической стабильности [16], что, в свою очередь, позволяет увеличивать конвекционный транспорт.

В обновлении 2015 г. Кохрановского обзора 2006 г. отмечена исключительно высокая вариабельность результатов исследований по ГДФ, не позволяющая из-за большого доверительного интервала делать определенные выводы в отношении общей летальности (11 исследований, 3396 участников: ОР смерти 0,87, 95% ДИ 0,72–1,05; $I^2 = 34\%$), но сердечно-сосудистая летальность снижалась достоверно (6 исследований, 2889 участников: ОР смерти 0,75 (95% ДИ 0,61–0,92; $I^2 = 0\%$). В другом метаанализе [2] (6 исследований – с весовым вкладом последних трех крупных рандомизированных исследований в 95%) относительные риски общей и сердечно-сосудистой летальности для ГДФ оценены как 0,84 (95% ДИ 0,73–0,96) и 0,73 (95% ДИ 0,57–0,92). К объединению данных по результатам высокообъемной ГДФ (и установке целевых значений, в частности) авторы рекомендуют относиться с осторожностью, поскольку в трех исследованиях порог, определяющий высокообъемную ГДФ, установлен различным. Кроме того, кровотоки оказались существенно различными, а детали качества сосудистого доступа не представлены ни в одной публикации; теоретически высокий кровоток может обеспечивать большие конвекционные объемы, с одной стороны, и отражать лучшее клиническое состояние пациента (связанное с лучшей выживаемостью) – с другой [2].

В наблюдательном неинтервенционном исследовании среди 3315 пациентов в 6 европейских странах достижение целевого объема замещения (выше 21 л/сеанс – в 81,5% случаев) связано было со старшим возрастом, большей площадью мембраны диализатора, скоростью кровотока и продолжительностью сеанса; негативными факторами были больший индекс массы тела, мужской пол, более высокий гематокрит и первый сеанс в неделю в сравнении со вторым. Медиана конвекционного объема составила 24,7 (ИР 22,0–27,4) л/сеанс; фильтрационная фракция – $28,3 \pm 4,1\%$ [17].

В нашем исследовании возраст не различался среди пациентов, достигших и не достигших целевого объема; возраст не вошел и в модель множественной регрессии в качестве независимой переменной. Возможно, сказалось различие в среднем возрасте в этих исследованиях 54 ± 13 v. 65 ± 14 лет при близких сроках ЗПТ 66 ± 65 v. 61 (ИР 25–117) месяцев.

В одномесечном наблюдательном исследовании в двух португальских клиниках среди 366 пациентов в множественном логистическом анализе оценены факторы, способные повлиять на достижимость объема замещения не менее 21 л/сеанс. Авторы выделили уровень альбумина выше 42 г/л, кровоток выше 350 мл/мин в сравнении с диапазо-

ном 300–350 мл/мин, более старший возраст, продолжительность сеанса, большую фильтрационную фракцию; негативным фактором был центральный венозный катетер в качестве сосудистого доступа. Медиана конвекционного объема составила 26,4 (ИР 24,1–28,0) л/сеанс; фильтрационная фракция – $26,9 \pm 3,0\%$ [18].

В специально спланированном исследовании показано, что каждые 50 мл/мин увеличения кровотока соответствуют увеличению конвекционного объема на 8–12 мл/мин [19]. По нашей оценке, скорость кровотока в начале исследования была ниже у не достигших целевого объема: три пациента, не достигших на первом сеансе целевого объема, перешли в категорию достигших при увеличении скорости кровотока на 30–50 мл/мин. Но в модель множественной бинарной регрессии в качестве независимой переменной скорость кровотока не вошла. Возможно, имело значение, что при близких средних скоростях кровотока в нашем и других исследованиях (>350 мл/мин) разброс этих значений был в три раза меньше (коэффициент вариации 6% v. 15–18% [12, 17, 18]).

По-видимому, относительную ценность полученных при применении высокообъемной ГДФ результатов следует оценивать и в рамках анализа соотношения цена/эффективность, которое в канадской ветви исследования CONTRAST составило 53 тыс. канадских долларов за скорректированный на качество год жизни (QALY) в сравнении с 93 тыс. канадских долларов за 1 QALY за сам факт проведения диализа (низкопоточного) в сравнении с отказом от лечения (смертью) [20]. В европейской ветви CONTRAST увеличение стоимости на 1 QALY за счет ГДФ в сравнении с ГД составило €287 679 и в анализах чувствительности не уменьшалось менее €140 000 даже при самых благоприятных предположениях, таких как высокообъемная ГДФ [21]. Оценка ГДФ в целом в сравнении с ГД по материалам диализной практики в Японии дала прибавку в 1 QALY за дополнительные 20 589 USD в год [22].

Следует также учитывать дополнительные возможные последствия. Например, перевод на ГДФ снижал уровни $25(\text{OH})\text{D}_3$ в проспективном наблюдении, особенно у пациентов с исходно высокими значениями [23]. Ожидаемое снижение резистентности к ЭПО в первично спланированном анализе рандомизированного исследования CONTRAST (в условиях проведения и ГД, и ГДФ на ультрачистом диализирующем растворе) не подтверждено [24]. В то же время в этом исследовании продемонстрировано отсутствие тренда повышения уровня СРБ и IL-6 за время наблюдения у пациентов на ГДФ в сравнении с пациентами на ГД (различия в скоростях нарастания +20% в год для СРБ и +16% в год для IL-6). При этом различий в скорости повы-

шения уровня альбумина в ходе исследования не отмечено [25]. Напротив, в небольшом перекрестном рандомизированном исследовании REDERT 40 пациентов по 6 месяцев лечились на стандартном ГД и ГДФ со средним конфекционным объемом $23,8 \pm 2,3$ л/сеанс; индекс резистентности к ЭПО на ГДФ снижался с 9 ± 6 до 7 ± 5 МЕ/нед/кг/Нб, $p < 0,05$. Авторы предположили, что это может быть связано с более низкими уровнями гепсидина на ГДФ (коэффициент детерминации в регрессии – 0,258; $p < 0,001$) [26].

С трудом выявляемые различия в объективных результатах контрастируют с оценками самими пациентами результатов лечения в открытых, хоть и рандомизированных исследованиях. Группа в 36 пациентов, переведенных с низкопоточного ГД на ГДФ, в сравнении с группой 36 пациентов, переведенных на высокопоточный ГД, демонстрировала подавляющее преимущество ГДФ перед высокопоточным ГД: с высокой достоверностью ($p < 0,0001$) реже были судороги (3 ± 5 v. 55 ± 8), зуд (9 ± 10 v. 48 ± 10), боли в суставах и скованность (24 ± 10 v. 83 ± 8), а также улучшалось настроение (94 ± 9 v. 28 ± 16), сексуальная функция (57 ± 10 vs. 5 ± 5) и социальная активность (82 ± 9 vs. 15 ± 8) [27]. Систематический обзор литературы не подтвердил преимуществ ГДФ в отношении качества жизни пациентов [28].

В целом, как заключают авторы CONTRAST, скорее подходы к лечению, а не характеристики пациентов определяют достигнутые конвекционные объемы [29]: в *post hoc* анализе среди большей части ветви ГДФ исследования CONTRAST (316 пациентов из 358), имевших полный набор данных за 6 месяцев, только продолжительность сеанса и скорость кровотока, а в меньшей степени – длительность ЗПТ и уровни альбумина и гематокрита – были связаны с конвекционным объемом, но не параметры сосудистого доступа или характеристики диализатора.

Использование в качестве целевого параметра объема замещения в 24 л/сеанс в нашем коротком исследовании оказалось безопасным, но позволило увеличить долю пациентов, достигших общего конвекционного объема более 24 л до 90% в сравнении с результатами некоторых других исследований [17, 18].

Ограничением настоящего исследования является его короткая продолжительность и ограниченное число пациентов, преимуществом – проспективный интервенционный характер и неизбирательное включение пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По нашим данным, для достижения целевого объема в 24 л за сеанс необходимо обеспечить эффективный забор крови из сосудистого доступа, це-

лесообразно увеличивать время сеанса и площадь диализатора, не допуская роста трансмембранного давления; значимая сердечно-сосудистая коморбидность затрудняет достижение целевого конвекционного объема. Накапливающиеся данные международных и национальных исследований пока приводят к неоднозначным выводам о необходимых значениях конвекционных объемов при ГДФ и путях их достижения, что требует продолжения исследований.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Земченков АЮ, Герасимчук РП, Сабодаш АБ. Гемодиализация: внимание на объем (Обзор литературы). *Нефрология и диализ*. 2014; 16 (1): 128–138. Zemchenkov AY, Gerasimchuk RP, Sabodash AB. Hemodiafiltration: attention on the volume. Review. *Nephrologia i Dialys = Nephrology and Dialysis*. 2014; 16 (1): 128–138 [English abstract].
2. Mostovaya IM, Blankestijn PJ, Bots ML, Covic A, Davenport A, Grooteman MP et al. Clinical Evidence on Hemodiafiltration: A Systematic Review and a Meta-analysis. *Seminars in Dialysis*. 2014; 27 (2): 119–127. PMID: 24738146.
3. Nistor I, Palmer SC, Craig JC, Saglimbene V, Vecchio M, Covic A et al. Haemodiafiltration, haemofiltration and haemodialysis for end-stage kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 May; 20; 5: CD006258. doi:10.1002/14651858.CD006258.pub2.
4. Grooteman MP, van den Dorpel MA, Bots ML, Penne EL, van der Weerd NC, Mazairac AH et al. Effect of online hemodiafiltration on all-cause mortality and cardiovascular outcomes (CONTRAST). *J Am Soc Nephrol*. 2012; 23 (6): 1087–1096. doi:10.1681/ASN.2011121140.
5. Ok E, Asci G, Toz H, Ok ES, Kircelli F, Yilmaz M et al. Mortality and cardiovascular events in online haemodiafiltration (OL-HDF) compared with high-flux dialysis: results from the Turkish OL-HDF Study. *Nephrol Dial Transplant*. 2013; 28 (1): 192–202. doi:10.1093/ndt/gfs407.
6. Tattersall JE, Ward RA. EUDIAL group. Online haemodiafiltration: definition, dose quantification and safety revisited. *Nephrol Dial Transplant*. 2013; 28 (3): 542–550. doi:10.1093/ndt/gfs530.
7. Земченков ГА, Сабодаш АБ, Казанцева НС, Макарова ОВ, Земченков АЮ. Классические и on-line методы измерения Kt/V: сопоставления и надежность. *Нефрология и диализ*. 2015; 17 (2): 128–138. Zemchenkov GA, Sabodash AB, Kazantseva NS, Makarova OV, Zemchenkov AY. Classic and on-line methods for Kt/V measurement: comparison and reliability. *Nephrologia i Dialys = Nephrology and Dialysis*. 2015; 17 (2): 128–138 [English abstract].
8. Земченков АЮ, Андрусов АМ. О рекомендациях Российского диализного общества по оценке качества оказания медицинской помощи при подготовке к началу заместительной почечной терапии и проведении лечения диализными методами взрослых пациентов с ХБП V стадии. *Нефрология и диализ*. 2015;

- 17 (1): 20–28. Zemchenkov AY, Andrushev AM. Dialysis therapy quality evaluation criteria. *Nephrologia i Dialys = Nephrology and Dialysis*. 2015; 17 (2): 20–28 [English abstract].
9. Grooteman MPC. Can High Convection Volumes be Achieved in Each Patient During Online Post-dilution Hemodiafiltration? Feasibility Study in Preparation of the Convective Transport Study (CONTRAST II). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01877499> Last updated: June 2, 2015, accessed 25.07.15.
10. Chapdelaine I, de Roij van Zijdewijn CLM, Mostovaya IM, Lévesque R, Davenport A, Blankestijn PJ et al. Optimization of the convection volume in online post-dilution haemodiafiltration: practical and technical issues. *Clin Kidney J*. 2015; 8: 191–198 doi:10.1093/ckj/sfv003.
11. Canaud B, Bayh I, Marcelli D, Ponce P, Merello JJ, Gurevich K et al. Improved survival of incident patients with high-volume haemodiafiltration: a propensity-matched cohort study with inverse probability of censoring weighting. *Nephron*. 2015; 129 (3): 179–188. doi:10.1159/000371446.
12. Canaud B, Barbieri C, Marcelli D, Bellocchio F, Bowry S, Mari F et al. Optimal convection volume for improving patient outcomes in an international incident dialysis cohort treated with online hemodiafiltration. *Kidney Int*. 2015 May; 6. doi:10.1038/ki.2015.139 [Epub ahead of print].
13. Penne EL, van der Weerd NC, Bots ML, van den Dorpel MA, Grooteman MP, Lévesque R et al. Patient- and treatment-related determinants of convective volume in postdilution haemodiafiltration in clinical practice. *Nephrol Dial Transplant*. 2009; 24: 3493–3499. doi:10.1371/journal.pone.0039783.
14. Mostovaya IM, Bots ML, van den Dorpel MA, Grooteman MP, Kamp O, Lévesque R et al. A randomized trial of hemodiafiltration and change in cardiovascular parameters. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014; 9 (3): 520–526. PMID: 24408114.
15. de Roij van Zijdewijn CL, Nubé MJ, Ter Wee PM, Blankestijn PJ, Lévesque R, van den Dorpel MA et al. Treatment Time or Convection Volume in HDF: What Drives the Reduced Mortality Risk? *Blood Purif*. 2015; 40 (1): 53–58. PMID: 26111967.
16. Cornelis T, van der Sande FM, Eloot S, Cardinaels E, Bekers O, Damoiseaux J et al. Acute hemodynamic response and uremic toxin removal in conventional and extended hemodialysis and hemodiafiltration: a randomized crossover study. *Am J Kidney Dis*. 2014; 64: 247–256. doi:10.1053/j.ajkd.2014.02.016.
17. Marcelli D, Kopperschmidt P, Bayh I, Jirka T, Merello JJ, Ponce P et al. Modifiable factors associated with achievement of high-volume post-dilution hemodiafiltration: results from an international study. *Int J Artif Organs*. 2015; 38 (5): 244–250. doi:10.5301/ijao.5000414.
18. Marcelli D, Scholz C, Ponce P, Sousa T, Kopperschmidt P, Grassmann A et al. High-volume postdilution hemodiafiltration is a feasible option in routine clinical practice. *Artif Organs*. 2015; 39 (2): 142–149. doi:10.1111/aor.12345.
19. Maduell F, Ojeda R, Rodas L, Rico N, Fontseré N, Arias M et al. On-line haemodiafiltration with auto-substitution: assessment of blood flow changes on convective volume and efficiency. *Nefrologia*. 2015; 35 (1): 50–57. 10.3265/Nefrologia.pre2014.Sep.12726.
20. Lévesque R, Marcelli D, Cardinal H, Caron ML, Grooteman MP, Bots ML et al. Cost-Effectiveness Analysis of High-Efficiency Hemodiafiltration Versus Low-Flux Hemodialysis Based on the Canadian Arm of the CONTRAST Study. *Appl Health Econ Health Policy*. 2015 Jun; 14 [Epub ahead of print]. PMID: 26071951.
21. Mazairac AH, Blankestijn PJ, Grooteman MP, Penne EL, van der Weerd NC, den Hoedt CH et al. The cost-utility of haemodiafiltration versus haemodialysis in the Convective Transport Study. *Nephrol Dial Transplant*. 2013; 28 (7): 1865–1873. doi:10.1093/ndt/gft045.
22. Takura T. Cost-effectiveness of hemodialysis in Japan. *Contrib Nephrol*. 2015; 185: 124–131. doi: 10.1159/000380976.
23. Uhlin F, Magnusson P, Larsson TE, Fernström A. In the backwater of convective dialysis: decreased 25-hydroxy vitamin D levels following the switch to online hemodiafiltration. *Clin Nephrol*. 2015; 83 (6): 315–321. doi: 10.5414/CN108468.
24. van der Weerd NC, den Hoedt CH, Blankestijn PJ, Bots ML, van den Dorpel MA, Lévesque R et al. Resistance to erythropoiesis stimulating agents in patients treated with online hemodiafiltration and ultrapure low-flux hemodialysis: results from a randomized controlled trial (CONTRAST). *PLoS One*. 2014 Apr; 17; 9 (4): e94434. doi:10.1371/journal.pone.0094434. eCollection 2014.
25. den Hoedt CH, Bots ML, Grooteman MP, van der Weerd NC, Mazairac AH, Penne EL et al. Online hemodiafiltration reduces systemic inflammation compared to low-flux hemodialysis. *Kidney Int*. 2014; 86 (2): 423–432. doi:10.1038/ki.2014.9.
26. Panichi V, Scatena A, Rosati A, Giusti R, Ferro G, Magagnoli E et al. High-volume online haemodiafiltration improves erythropoiesis-stimulating agent (ESA) resistance in comparison with low-flux bicarbonate dialysis: results of the REDERT study. *Nephrol Dial Transplant*. 2015; 30 (4): 682–689. doi: 10.1093/ndt/gfu345.
27. Karkar A, Abdelrahman M, Locatelli F. A Randomized Trial on Health-Related Patient Satisfaction Level with High-Efficiency Online Hemodiafiltration versus High-Flux Dialysis. *Blood Purif*. 2015; 40 (1): 84–91. PMID: 26138546.
28. Panteli D, Wittenbecher F, Busse R. [Hemodiafiltration compared to hemodialysis regarding all-cause mortality and quality of life: a systematic review]. [Article in German] *Dtsch Med Wochenschr*. 2015; 140 (11): e114–119. doi: 10.1055/s-0041-102110.
29. Chapdelaine I, Mostovaya IM, Blankestijn PJ, Bots ML, van den Dorpel MA, Lévesque R et al. Treatment policy rather than patient characteristics determines convection volume in online post-dilution hemodiafiltration. *Blood Purif*. 2014; 37: 229–237. doi: 10.1159/000362108.

Статья поступила в редакцию 30.07.2015 г.
The article was submitted to the journal on 30.07.2015