

# Режим диализа и остаточная функция почек

А.М. Андрусев<sup>1,2</sup>, А.Ю. Земченков<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup> Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, кафедра нефрологии, 127473 Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1, Россия

<sup>2</sup> ГБУЗ "ГКБ №52 Департамента здравоохранения г. Москвы" 123182 Москва, ул. Пехотная, д. 3/2, Россия

<sup>3</sup> Северо-Западный ГМУ им. И.И. Мечникова, кафедра внутренних болезней и нефрологии, 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

<sup>4</sup> Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова, кафедра нефрологии и диализа, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8

## Dialysis schedule and residual renal function

A.M. Andrushev<sup>1,2</sup>, A.Yu. Zemchenkov<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup> A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, department of nephrology, 20 Delegatskaya Str., bld 1, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Moscow City Hospital 52, 3/2 Pekhotnaya Str, Moscow, 123182 Russian Federation

<sup>3</sup> I.I. Mechnikov North-Western State medical university, internal diseases and nephrology department, 41 Kirochnaya str., Saint-Petersburg, 191015, Russia

<sup>4</sup> I.P. Pavlov First St.-Petersburg State medical university, Department of propedeutics of internal diseases, 6-8 Lev Tolstoy str., Saint-Petersburg, 197022, Russia

**Ключевые слова:** *старт диализа, остаточная функция почек, кратность диализа, диализ в возрастающей дозе*

### Резюме

Режим проведения диализа остается не до конца разрешенным вопросом. Эмпирически установленная на ранних этапах его становления кратность (3 раза в неделю) была компромиссом между эффективностью и доступностью и не является единственно возможной. Увеличение кратности оправдано в ряде случаев для повышения эффективности и переносимости диализа, а уменьшение является вынужденным решением при тяжелом дефиците ресурсов (общем или локальном из-за удаленности места жительства пациента) или осознанным стремлением замедлить темпы снижения остаточной функции почек после старта диализа, а также повысить качество жизни у пожилых пациентов, не влияя существенно на выживаемость и другие пациент-ориентированные исходы. Последнее тем более актуально, что значимость этих исходов радикально различается в оценках пациентов и профессионалов. Вопрос о кратности сеансов оказался неразрывно связан со сроками и условиями старта диализа, хотя сама по себе остаточная функция почек не является основанием для принятия решения о начале лечения – в соответствии с национальными и многими международными рекомендациями. Обсуждены условия проведения гемодиализа в возрастающей кратности для обеспечения безопасности и эффективности в отношении сохранения остаточной функции почек. Практика начала перитонеального диализа в возрастающей дозе нашла подтверждение безопасности и эффективности существенно ранее и заняла прочное место в системе интегративной помощи пациентам с хронической почечной недостаточностью.

### Abstract

The optimal dialysis regimen remains unresolved: empirically established in early 1960 triweekly schedule was the best compromise between that year's dialysis ability to remove uremic toxins and availability of dialysis treatment and is not exclusive one. The increase in the number of sessions per week is justified in some cases for the improvement of the efficiency and tolerability, while the decrease in the number can be forced by limited resources (in general or local, due long distance to dialysis center). Another possible

*Адрес для переписки:* Земченков Александр Юрьевич. 191104, Россия, Санкт-Петербург, Литейный пр., 56  
Тел.: +7 (812) 275-73-36 e-mail: kletk@inbox.ru

*Corresponding author:* Alexandr Yu. Zemchenkov  
Tel.: +7 (812) 275-73-36 e-mail: kletk@inbox.ru

reason is a perceived intention to slow down the decreasing of residual kidney function as well as to improve the quality of life of the frail patients without significant worsening of survival or other patient-centered outcomes, especially since the patients and dialysis providers demonstrated the impressive difference in evaluation of various outcomes significance. We discussed the conditions for safely implementation of hemodialysis with increasing frequency for preservation of residual renal function. Such practice in peritoneal dialysis are justified and well established in integrative care system for patients with chronic kidney failure.

*Key words: timing for dialysis start, residual renal function, dialysis regimen, incremental dialysis*

Режим диализа – тема, которая не перестает быть актуальной в течение всего времени его использования в клинической практике лечения почечной недостаточности. При этом мотивы для использования различной кратности гемодиализа не всегда определенно сформулированы и недостаточно четко разграничены.

Традиционный трехразовый (три сеанса в неделю) гемодиализ (ГД), по данным регистра Российского Диализного Общества (РДО), проводился в 2013 году у 96,4%, при этом более трех раз в неделю лечились 1% пациентов, а два раза в неделю – 2,7%. Более того, доля двухразового ГД быстро сокращалась (за два года – вдвое) [1], а анализ перечня регионов, где использование такой кратности ГД была существенной и где ситуация особенно резко изменилась, не оставляет сомнений в том, что основной причиной проведения двухразового диализа был явно не общий дефицит диализных мест, а удаленность места проживания пациента от диализного центра. И основной причиной снижения доли больных, получавших двухразовый гемодиализ – не создание крупных центров с увеличением общей диализной мощности, а развитие сетей диализных отделений в районных центрах и средних/малых городах с увеличением территориальной доступности. В то же время, безусловно, существуют страны и регионы, где главной причиной проведения двухразового диализа является недоступность достаточного объема помощи или необходимость пациентам самостоятельно оплачивать дорогостоящую помощь [6].

При этом подход к использованию диализа (как гемо- так и перитонеального диализа) в возрастающей дозе в ряде отдельных диализных центров и целых регионов много лет рассматривается и с другой точки зрения – как промежуточные режимы на старте заместительной почечной терапии (ЗПТ) при относительной сохранности остаточной функции почек (ОФП). Внимание к такому подходу в последние годы существенно возросло [16, 18, 21, 45, 47]. При этом очевидной целью для реализации переходных режимов диализа служит не желание сэкономить на дорогостоящем лечении, а стремление замедлить снижение ОФП, с одной стороны, и сориентировать лечение на достижение пациент-ориентированных исходов, с другой. Исследование SONG продемонстрировало, что представления об относительной ценности исходов лечения у медицинского

персонала и у пациентов драматически разнятся (см. Приложение): максимально оценки расходились в отношении возможности путешествовать и свободного от диализа времени (выше ценили пациенты) и в отношении госпитализаций и летальности (выше ценили профессионалы) [14].

Условием применения двухразового ГД или использования меньших суточных объемов ПД и меньшей кратности его процедур для повышения качества жизни/замедления снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) является наличие существенной остаточной функции почек, что предполагает несколько более ранний старт диализа. При экономических/транспортных ограничениях целью применения двухразового ГД является собственно снижение числа его сеансов, и в этих условиях ранний старт неприемлем. Объединяет эти два мотива только то, что в обоих случаях необходимо максимизировать внимание к недиализным методам коррекции проявлений уремии и осложнений хронической болезни почек (ХБП).

Аргументом в пользу уменьшения частоты сеансов ГД у пожилых/ослабленных (frail) пациентов может стать сопоставление меры снижения качества жизни из-за большей продолжительности или частоты сеансов с умеренным выигрышем для пациентов высокой группы риска при увеличении интенсивности самой процедуры более редкого диализа, особенно – с учетом того, что ряда прогностически важных эффектов можно добиться и недиализными средствами: снижение фосфатемии (диета, фосфат-связывающие препараты, исключение фосфатных добавок в питании), уменьшение степени гипергидратации (ограничение потребления соли), снижение концентрации ряда средне-молекулярных токсинов, образующихся в кишечнике (воздействие на микробиоту) и т.п. К сожалению, к настоящему времени таких публикаций практически нет.

Таким образом, возможность проводить ГД два раза в неделю или использовать меньшую дозу ПД в значительной мере определяется наличием у больного достаточно сохранной остаточной ОФП, способом её оценки, а также принятыми критериями выбора времени старта диализа.

До последних лет наиболее используемым критерием (точнее – составной частью критериев) для выбора времени начала диализа была остаточная функция почек.

Измерение или расчет остаточного почечного клиренса (ОПК) у гемодиализных пациентов остается активно разрабатываемой, но далекой от разрешения проблемой. Измерение СКФ (которая считается оптимальной мерой остаточной функции почек, хотя и не является единственной) при помощи клиренсных методик помимо трудоемкости и рисков ошибок сбора мочи и лабораторных измерений связано, в первую очередь, с проблемой выбора соответствующего маркера. Действующие рекомендации предлагают использовать среднее арифметическое показателей клиренсов по мочеvine и креатинину [28, 40], поскольку первый (по мочеvine) занижает показатель реальной функции за счет частичной реабсорбции, а второй (по креатинину) – завышает его за счет канальцевой секреции. Измерение клиренсов экзогенных веществ неоправданно трудоемко для рутинной практики. В подробном обзоре Wong J. et al [44] приводятся данные по 12 исследованным маркерам, концентрация которых в крови (или сочетания концентраций двух веществ) позволяет расчетным способом оценить ОПК. К сожалению, эти оценки, хоть и демонстрируют высокую корреляцию с измеренными величинами, не обеспечивают приемлемой точности в индивидуальных случаях. То же относится к чрескожному измерению клиренса флуоресцентных веществ и к способу многократных заборов крови из пальца с последующим одномоментным измерением для построения кривой элиминации маркера.

Существенная часть демонстраций эффектов старта диализа в увеличивающейся дозе построена на материалах диализных центров системы помощи ветеранам вооруженных сил США, весьма отличающейся по составу пациентов от нашей: доля сахарного диабета – 45%, средний возраст – 65 лет (доля старше 75 лет – 21%), индекс массы тела – 28,6 кг/м<sup>2</sup>, женщин – 2,5%, афроамериканцев – 43%, а самое главное – рСКФ на старте диализа – 10,9±4,4 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>. С другой стороны, летальность за первые три месяца в группе ветеранов превысила 10% (50/100 пациенто-лет [41]), тогда как по данным Санкт-Петербургского регистра в примерно сопоставимой по возрасту группе этот показатель составил 7,3% [2]. Летальность диализных пациентов более молодой популяции в нашей стране еще ниже: по данным Общероссийского Регистра ЗПТ РДО она составляет только (5,4%) [1]. Поэтому совершенно очевидно, что особенности применения действующих рекомендаций нам предстоит выработать на нашей текущей практике [2, 4].

Клинические рекомендации 1990-ых и первого десятилетия нового тысячелетия акцентировали внимание на *расчете* СКФ как важного критерия для определения времени старта ЗПТ. В результате в США, например, в течение двадцати лет до 2010 года наблюдалось неумолимое увеличение доли больных, начинающих лечение диализом с относительно

сохранной ОФП. Так, по данным базы данных USRDS, в 1996 г. только у 13% больных на старте диализа рСКФ была 10 и более мл/мин, а в 2015 году таких пациентов было уже 39%. Соответственно, значительно снизилась доля больных с откровенно низкой рСКФ в начале лечения (менее 5 мл/мин): если в середине 90-х годов этот показатель составлял 34%, то к 2015 году он уменьшился до 14% [42]. В анализе O'Hare et al. (2011), несмотря на проведенную коррекцию на изменившийся за десятилетие состав пациентов, продемонстрировано, что диализ начинался на 147 дней ранее в 2007, чем в 1997 году, причем еще в большей степени увеличение коснулось пожилых старше 75 лет – 233 дня [46]. Аналогичные данные, объясняющие изменившуюся практику начала диализа, изменением популяции больных (увеличение возраста и повышение коморбидности) приводят и другие авторы [35, 36]. Предположение о влиянии финансовой заинтересованности врачей диализных центров в более раннем старте диализа не находит полного подтверждения, поскольку схожая тенденция наблюдается не только в больших диализных сетях, но и в системе госпиталей для ветеранов вооруженных сил в США, где оплата труда не зависит от числа пациентов [46].

Если ранние работы показывали преимущества раннего начала диализа, то нарастающий с середины 90-ых массив данных свидетельствовал о существовании связи между более высокой расчетной СКФ на старте диализа и летальностью. Существенная их доля обобщена Susantitaphong P с соавт. в мета-анализе 2012 года [38], а обзор Nacak H с соавт., опубликованный в 2016 году, продемонстрировал, что пациенты с диабетом в этом отношении не отличаются от пациентов без диабета [27]. Очевидно, что высокая летальность среди пациентов с относительно сохранной остаточной функцией почек в начале лечения диализом объясняется возрастом и коморбидностью, которые в совокупности с нарастающей выраженностью гипергидратации (в значительной мере – за счет сердечной недостаточности) и других осложнений ХБП определяет невозможность дальнейшего их консервативного ведения и вынуждает врачей начинать ЗПТ [15, 33, 36]. Вопрос о самостоятельном значении ОФП на старте лечения для прогноза диализной терапии могли бы разрешить рандомизированные контролируемые исследования (РКИ). Однако по этическим (прежде всего) соображениям провести их довольно сложно. Поэтому практически единственным завершенным РКИ, в котором была предпринята попытка ответить на вопрос, ассоциируется ли позднее начало ЗПТ с повышением относительного риска смерти больных на диализе, является IDEAL [11]. Однако оно оказалось нейтральным в отношении первичной точки (выживаемости) и многих вторичных точек, а по сути его следует признать нереализованным в отношении задуманного протокола, поскольку исследователям фактически

не удалось разделить пациентов на группы с ранним и поздним началом диализа. По протоколу группа раннего начала (404 пациента) должна была стартовать при показателях клиренса креатинина (который в этой работе был принят как суррогатный маркер ОФП и рассчитывался по формуле Кокрофта-Голта) от 10 до 14 мл/мин, а группа позднего начала лечения (424 пациента) должна была продолжать консервативную терапию и стартовать только при достижении показателей клиренса креатинина 5-4 мл/мин. При этом рандомизация проводилась по принципу планирования старта диализа в двух группах, а не по времени его фактического начала, т.е. решение во всех случаях принималось по клинической ситуации, невзирая на формальный показатель расчетного клиренса креатинина. После длительного набора больных в исследование были оценены время старта диализа и время до наступления смерти ("time to death"). Оказалось, что в группе "раннего" начала больные вовлекались в программу лечения в среднем на 6 месяцев ранее, чем в группе "позднего" начала, а выживаемость больных в обеих группах через семь лет не различалась, что позволило авторам сделать однозначный вывод об отсутствии рисков позднего начала диализной терапии.

Однако публикация результатов IDEAL в 2010 г. вызвала широкую дискуссию в литературе с целым рядом справедливых критических замечаний, как по поводу дизайна протокола исследования, так и по поводу трактовки полученных результатов [8, 10, 20, 37]. В этом исследовании обращает на себя внимание прежде всего тот факт, что в обе группы больных были сформированы в результате тщательного отбора и длительного предшествующего наблюдения, а также характеризовались отсутствием выраженной гиперфосфатемии, анемии, нормальным уровнем альбумина крови и практически нормальным артериальным давлением [11]. Кроме того, повторный анализ результатов показывает, что на самом деле показатель СКФ в группе "позднего" начала, при пересчете по формуле MDRD, составил в среднем 7,2 мл/мин/м<sup>2</sup>, и 76%(!) пациентов из этой группы начали диализ ранее снижения СКФ до установленного протоколом клиренса креатинина 5-7 мл/мин из-за появления клинической симптоматики уремии. Т.е., и пациенты как группы "раннего", так и группы "позднего" старта начали ЗПТ в пределах диапазона рСКФ, характеризуемого большинством клинических рекомендаций как диапазон начала диализа "вовремя". Таким образом, результаты исследования IDEAL очевидно следует считать неопределенными, и они не могут быть экстраполированы на реальную клиническую практику. Абсолютное большинство обсуждаемых в литературе исследований по выбору времени начала диализа являются наблюдательными, и в них неизбежно присутствуют две предвзятости противоположного свойства. С одной стороны, потенциально "преждевременный" старт диализа

искусственно удлиняет продолжительность лечения (за счет первоначального периода, когда диализ, возможно, еще не является строго необходимым), что приводит к увеличению выживаемости, если рассчитывать ее с точки старта диализа ("lead-time bias"). С другой стороны, стремление максимально отодвинуть старт диализа приводит к формированию популяции "избранных" пациентов, выживших до снижения ОФП к очень низкому уровню, создавая (за счет выбывания на предыдущих этапах более коморбидных пациентов) группу с лучшими шансами на выживание ("survival bias"). Стремление обойти обе предвзятости привело к появлению работ, где эффект "преждевременного" старта нивелируется анализом выживаемости от временной точки, когда СКФ составляла заведомо додиализную величину (например, 20 мл/мин), а искусственное формирование "более здоровой" популяции компенсируется использованием модели с весовыми коэффициентами обратными вероятности старта диализа (inverse probability weighted model) [2].

В результате даже до публикации IDEAL уже в 2006 г. рекомендации KDOQI избегали называть конкретный уровень рСКФ, при котором диализ определенно должен быть начат, а в обновлении KDOQI 2015 [12] авторы просто отказываются от уровня ОФП как критерия для старта диализа, предлагая в большей мере основываться на симптомах и признаках уремии, проявлениях белково-энергетической недостаточности, а также возможности безопасной коррекции метаболических нарушений и перегрузки жидкостью. В обновлении Европейских рекомендаций 2011 года предлагается начинать диализ при рСКФ ниже 15 мл/мин, но только при наличии симптомов и признаков уремии, невозможности контролировать гидратацию и артериальное давление или при прогрессивном ухудшении нутриционного статуса [39]. При этом подчеркивается, что большинству пациентов диализ потребуется при рСКФ в диапазоне 9-6 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, а пациенты высокого риска (диабет, темп снижения СКФ выше 4 мл/мин/год) требуют особенно пристального наблюдения. В случае, если такое наблюдение неосуществимо, следует предпочесть плановый своевременный старт диализа даже в отсутствии симптомов уремии.

Следует понимать, что ценой отсутствия такого наблюдения является неизбежное смещение старта диализа к более высоким уровням СКФ – возможно, неоправданное. Такое смещение произошло в Санкт-Петербурге, когда после пяти лет действия тарифа месячного наблюдения, позволявшего диализным центрам вести пациентов с додиализными стадиями ХБП на протяжении нескольких месяцев до начала ЗПТ, решением комиссии по разработке программы ОМС в СПб эта возможность была закрыта из надуманного опасения слишком раннего приема на диализ. В последующие два года средняя рСКФ

при фактическом старте диализа в плановом порядке увеличилась на 2 мл/мин. Одновременно с этим на 35% увеличилась частота экстренного старта диализа. Тем самым, достигнут обратный желаемому, хотя и вполне предсказуемый эффект.

При этом очевидно, что проблема несколько более раннего начала ЗПТ, не всегда диктуемого реальной клинической ситуацией, актуальна не только для Санкт-Петербурга и некоторых других регионов нашей страны. Стремление уменьшить долю больных с неоправданно ранним началом ЗПТ актуально даже для экономически развитых регионов. Например, Канадское общество нефрологов в 2014 предложило отдавать предпочтение подходу "с намерением отложить" ("intent-to-defer") старт диализа перед подходом "с намерением начать рано" ("intent-to-start-early") [29]. Согласно этим рекомендациям, у *тщательно* наблюдаемых пациентов с рСКФ ниже 15 мл/мин диализ следует начинать при снижении рСКФ до 6 мл/мин, если ранее не появляются симптомы уремии, гипергидратации, рефрактерной гиперкалемии, ацидоза или других симптомов, которые не позволяют продолжать консервативную терапию и требуют коррекции диализными методами лечения. С другой стороны, реальная клиническая практика часто не позволяет реализовать такой подход, и в той же Канаде 39% пациентов начинают лечение диализом при уровне рСКФ 10,5 мл/мин/м<sup>2</sup> и более [36]. Объясняется это, как уже обсуждалось выше, в первую очередь, увеличением доли больных старшей возрастной группы с высокой коморбидностью.

Рекомендации KDIGO 2012 года также не устанавливают уровень рСКФ в качестве четкого критерия выбора времени старта диализа, обозначая основанием для его начала появление симптоматики: серозитов, ацидоза, электролитных нарушений, невозможность контролировать водный баланс или артериальное давление, прогрессирующее ухудшение нутриционного статуса, рефрактерного к коррекции специальной диетой, или когнитивные нарушения, сопутствующие нарастающей уремической интоксикации [19]. И лишь в качестве информации приводится положение, что перечисленная симптоматика часто, но не всегда появляется при достижении рСКФ в диапазон 10-5 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

Основные положения Российских рекомендаций по определению времени старта диализной терапии приведены ниже [5]:

1.1. Принятие решения о начале диализного лечения пациенту с ХБП должно основываться на клинических и лабораторных данных, при этом время начала диализа должно у каждого больного определяться индивидуально, с учетом всей совокупности этих данных. Диализ должен быть начат при наличии одного из перечисленных и, тем более, при сочетании следующих симптомов:

- признаки уремии: серозит, нарушения кислотно-основного (ацидоз) и электролитного баланса, кожный зуд.
- невозможность консервативными методами контролировать статус гидратации и/или артериальное давление.
- прогрессивное снижение статуса питания, рефрактерное к диетическому вмешательству.
- энцефалопатия и когнитивные нарушения, выявленные при снижении остаточной функции почек или прогрессирующие по мере ее снижения.

1.2. Такие симптомы часто, хотя не во всех случаях наблюдаются при снижении скорости клубочковой фильтрации (СКФ) до 5-10 мл/мин/1.73 м<sup>2</sup>

1.3. Начало диализного лечения при уровне СКФ ниже 5 мл/мин/1.73 м<sup>2</sup> может быть отложено в исключительных случаях. Например, когда преимущества отложенного начала лечения представляются очевидными: у пациентов с отсутствием клинической симптоматики уремии на период созревания артериовенозной фистулы или пожилым пациентам, при отсутствии выраженной симптоматики уремии (см. п. 1.1.), а также при условии соблюдения пациентом жесткой диеты и наличии возможности проводить весь ему комплекс соответствующей консервативной медикаментозной терапии под наблюдением врача-нефролога

1.4. Выполнение рекомендации 1.1 требует постоянного наблюдения пациентов в амбулаторном нефрологическом учреждении не реже 3-4 раз в год. Пациенты высокого риска, пациенты с сахарным диабетом, а также пациенты с быстрым (более 4-5 мл/мин за год) падением СКФ и выраженной альбуминурией требуют более частой оценки. В определенных клинических ситуациях, при СКФ менее 15-12 мл/мин может потребоваться еще более частый мониторинг клинико-лабораторных данных пациента (1 раз в 30-45 дней).

1.5. Для оценки СКФ рекомендуется применять формулу на основе показателя сывороточного креатинина СКД-ЕPI. Результаты не требуют приведения к стандартной площади поверхности тела.

Много лет догма адекватности диализа (понимаемой как доза) превалировала над необходимостью внимания к индивидуализации режимов лечения и тем более – к сохранению ОФП. Трехразовый режим гемодиализа, положенный в основу "стандарта помощи" пионерами диализа в 1960-ых – ранних 70-ых, был "наилучшим компромиссом" между возможностью того времени выводить уремические токсины и потребностью лечить большее число пациентов в условиях ограниченных ресурсов [34]. Последующее интенсивное развитие технологий впечатляющим образом улучшило результаты лечения, но интенсификация диализа (увеличение дозы, проницаемости мембран, гемодиализация [3, 13, 23]), начиная с некоторого уровня приносила ограниченные эффекты. В исследовании Frequent Hemodialysis Network даже учащение сеансов ГД дало противоречивые результаты, приведя к снижению летальности в группе дневного частого диализа и к увеличению – в группе ночного ГД. Одним из объяснений неожиданного эффекта могла быть различная ОФП в группах (превалентные пациенты с анурией в дневной группе и новые пациенты часто с сохранной функцией почек в группе ночного диализа – которая, однако, быстрее снижалась на фоне частого диализа) [25].

Все эти соображения привели к идее осторожного отказа от казавшегося незыблемым представления о неадекватности двухразового ГД и развитию практики диализа в возрастающей дозе, особенно там, где коморбидное состояние пациента и уремиическая симптоматика привели к решению начать диализ вблизи верхних величин принятого диапазона СКФ. Тем более, что некоторые, хоть и не все исследования продемонстрировали более медленное снижение ОФП при проведении современного более биосовместимого гемодиализа [30], хотя несравненно более обширные свидетельства существуют в отношении сохранения ОФП на фоне перитонеального диализа – особенно – в возрастающей дозе [7, 9, 16, 43].

Собственно, именно с перитонеального диализа и стартовала концепция диализа в возрастающей дозе [26]. И именно этот вид диализа, по нашему мнению, должен приоритетно рассматриваться как метод первого выбора при начале ЗПТ у пациентов с относительно сохранной функцией почек в тех случаях, когда трансплантация до начала диализа нереализуема.

Ранее в небольших, но тщательно спланированных и контролируемых исследованиях удавалось

продемонстрировать более медленное снижение ОФП при старте ГД с двухразового режима в сравнении с трехразовым [37]. В 2016 году опубликовано исследование из крупной диализной сети, оценившее темпы снижения остаточной функции почек в тщательно сопоставленных (в том числе, и по исходной ОФП) группе из 8086 пациентов со стандартным вариантом начала диализа и группе из 351 пациента со стартом ГД с возрастающей кратностью. Во второй группе отмечено на 16% более медленное снижение ОФП, а летальность между группами не различалась в субпопуляции с исходным клиренсом по мочеvine не ниже 3 мл/мин [31]. Аналогичные результаты были получены при сравнении сопоставленных подгрупп двух и трехразового гемодиализа из исследования DMMS [17] и более позднего анализа диализного регистра Шанхая [22]. Помимо констатации сопоставимости рисков ГД в возрастающей кратности в сравнении со стандартным трехразовым режимом работа Mathew A. et al [24] продемонстрировала темп перевода на более частый диализ: в группе с частотой менее 2,5 в неделю 20% перешли на диализ с частотой 2,5-3,5 раза в течение первого полугодия, а 20% остались на менее частом режиме к исходу 4-х лет, при этом продолжительность самих сеансов изменилась мало. Однако следует отметить, что проблемой для исследователей и определенным риском предвзятости (смещения оценок) всегда остается факт лучшего исходного состояния пациентов, начинающих ГД с двух раз в неделю, и нет полной уверенности

Таблица 1 | Table 1

### Критерии возможности проведения диализа с частотой менее 3 в неделю (check-list)

#### Criteria for the possibility of dialysis with a frequency of less than 3 per week (check-list)

Базовые условия	
Почечный клиренс по мочеvine >3 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> (контролировать не менее 1 раза в квартал)	диурез >500 мл/сутки
Дополнительные критерии (требуется выполнение большинства, т.е. >5 из 9)	
Междиализная прибавка веса < 2,5 кг (< 5% сухого веса) за 3-4 дня	
Ограниченные или легко купируемые симптомы со стороны сердечно-сосудистой или дыхательной систем без клинических признаков перегрузки жидкостью	
Нечастая или легко корригируемая гиперфосфатемия (>1,78 ммоль/л)	
Отсутствие выраженной анемии (Hb<80 г/л) и удовлетворительный ответ на эритропоэз-стимулирующие препараты	
Подходящий размер тела по отношению к ОФП; крупные пациенты могут лечиться в двухразовом режиме при отсутствии признаков гиперкатаболизма	
Нечастая или легко корригируемая гиперкальциемия (>5,5 ммоль/л)	
Адекватный нутриционный статус без гиперкатаболизма	
Нечастые госпитализации и корректируемые сопутствующие состояния	
Приемлемые показатели качества жизни	
Число соответствий по дополнительным критериям (не менее 5)	

в том, что сопоставлением групп пациентов статистическими методами удастся исключить это влияние исходного состояния пациентов на результаты лечения.

Критериями возможности проведения двухразового гемодиализа эксперты называют следующие условия [32] (Таблица 1).

При этом фенотип пациента, который получил бы наибольшие преимущества от старта диализа в возрастающей частоте, по-прежнему не ясен и требует продолжения исследований. То же относится и к вопросу о необходимых дополнительных лечебных мероприятиях при проведении редкого диализа.

*Авторы не имеют конфликта интересов*

*The authors declare no conflict of interests*

## Приложение

Таблица 2 | Table 2

### Сравнительные ранги исходов, оцененные по важности профессионалами и пациентами Outcome importance ranging by professionals and patients

Выше оценивал медицинский персонал	Выше оценивали пациенты
летальность	возможность путешествовать
госпитализации	свободное от диализа время
гипотонии	адекватность диализа
сосудистый доступ	истощение после сеанса
депрессия	анемия
сердечно-сосудистые осложнения	мобильность
сухой вес	артериальная гипертензия
инфекция-иммунитет	
калий	
способность работать	
болевые ощущения	
социальное взаимодействие	
слабость	

Участники опроса [8] в трех раундах с последовательным исключением наименее важных исходов (в третьем раунде 688 профессионалов и 150 пациентов) ранжировали предложенный список значимых параметров в качестве исходов лечения в диапазоне от 1 до 10. Например, проблемы с сосудистым доступом получили ранг средний 8,5 у профессионалов и 8 – у пациентов, а наличие тошноты и рвоты получило ранги менее 6,6 и 5,5, соответственно. В таблице параметры оценки, которые сохранились в третьем раунде, то есть, были значимы для обеих категорий, но совершенно по-разному им ранжировались (в верхних строках – максимальное различие в оценках – более 1 ранга, слабость оценивалась одинаково – ранг – 7,5).

## Список литературы

1. Бикбов Б.Т., Томилина Н.А. Заместительная терапия хронической почечной недостаточности в Российской Федерации в 1998-2013 гг. отчет по данным российского регистра заместительной почечной терапии. Часть первая. Нефрология и диализ. 2015. 17 (Приложение 3): 5-111.  
*Bikbov B.T., Tomilina N.A.* Renal replacement therapy for ESRD in Russian Federation, 1998-2013 Report of the Russian Renal Replacement Therapy Registry. Part 1. Nephrology and Dialysis. 2015. 17(suppl 3): 5-111.
2. Земченков А.Ю., Вишневикий К.А., Сабодаш А.Б. и соавт. Сроки начала и другие факторы на старте диализа, влияющие на выживаемость: Санкт-Петербургский регистр пациентов на заместительной почечной терапии. Нефрология и диализ. 2017. 19(2): 255-270.  
*Zemchenkov A., Vishnevskii K., Sabodash A. et al.* The timing and other dialysis start features associated with survival: St-Petersburg renal replacement therapy register. Nephrology and Dialysis (in Rus). 2017. 19(2): 255-270.
3. Земченков А.Ю., Герасимчук Р.П., Сабодаш А.Б. Гемодиализация: внимание на объем (обзор литературы). Нефрология и диализ. 2014. 16(1): 128-138.  
*Zemchenkov A., Gerasimchuk R.P., Sabodash A.B.* Hemodiafiltration: attention on the volume. Review. Nephrology and Dialysis (in Rus). 2014. 16(1): 128-138.
4. Земченков А.Ю., Конакова И.Н., Сабодаш А.Б. и соавт. Трехлетние траектории снижения расчетной СКФ перед началом диализа по данным городского регистра пациентов с ХБП. Клиническая Нефрология. 2017. (2): 4-11.  
*Zemchenkov A., Konakova I., Sabodash A. et al.* Three-year predialysis trajectories of eGFR decline before dialysis according to city CKD register data. Clinical nephrology (in Rus). 2017. (2): 4-11.
5. Строчков А.Г., Гуревич К.Я., Ильин А.П. и соавт. Лечение пациентов с хронической болезнью почек 5 стадии (ХБП 5) методами гемодиализа и гемодиализации. Клинические рекомендации. Нефрология. 2017. 21(3): 92-111.  
*Strokov A., Gurevich K., Ilyin A. et al.* Treatment of patients with chronic kidney disease stage 5 (CKD 5) by hemodialysis and hemodiafiltration. Clinical guidelines. Nephrology (in Rus). 2017. 21(3): 92-111]. doi:10.24884/1561-6274-2017-3-92-111.
6. Bello A.K., Levin A., Tonelli M. et al. Assessment of Global Kidney Health Care Status. JAMA. 2017. 317(18): 1864-1881.
7. Berlanga J.R., Marron B., Reyero A. et al. Peritoneal dialysis retardation of progression of advanced renal failure. Perit Dial Int. 2002. 22(2):239-42.
8. Brunckhorst R. Early versus Late Initiation of Dialysis. N Engl J Med. 2010. 363(24): 2368. doi:10.1056/NEJMc1010323#SA1
9. Burkart J.M., Satko S.G. Incremental initiation of dialysis: one center's experience over a two-year period. Perit Dial Int. 2000. 20(4): 418-22.
10. Chaknos C.M., Berns J.S. Initiating Dialysis at the Right Time: Is the Evidence IDEAL? Semin Dial. 2010. 23(6):627-9. doi:10.1111/j.1525-139X.2010.00808.x.
11. Cooper B.A., Branley P., Bullone L. et al. A Randomized, Controlled Trial of Early versus Late Initiation of Dialysis. N N Engl J Med. 2010. 363(7): 609-19. doi:10.1056/NEJMoa1000552.
12. Daugirdas J.T., Depner T.A., Inrig J. et al. KDOQI clinical practice guideline for hemodialysis adequacy: 2015 update. Am J Kidney Dis. 2015. 66(5): 884-930. doi:10.1053/j.ajkd.2015.07.015.
13. Ekenoyan G., Beck G.J., Cheung A.K. et al. Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. HEMO Study Group. N Engl J Med. 2002. 347(25): 2010-9.
14. Evangelidis N., Tong A., Manns B. et al. Developing a Set of Core Outcomes for Trials in Hemodialysis: An International Delphi Survey. (SONG-HD) Initiative. Am J Kidney Dis. 2017. 0(4): 464-475. doi:10.1053/j.ajkd.2016.11.029.
15. Foley R.N., Chen S-Ch, Solid CA, Gilbertson DT and Collins AJ. Early mortality in patients starting dialysis appears to go unregistered. Kidney Int. 2014. 86(2): 392-8. doi:10.1038/ki.2014.15.
16. Guest S., Akonur A., Ghaffari A. et al. Intermittent peritoneal dialysis: urea kinetic modeling and implications of residual kidney function. Perit Dial Int. 2012. 32(2): 142-8. doi:10.3747/pdi.2011.00027.
17. Hanson J.A., Hulbert-Shearon T.E., Ojo A.O. et al. Prescription of twice-weekly hemodialysis in the USA. Am J Nephrol. 1999. 19(6): 625-33.
18. Kalantar-Zadeh K., Casino F.G. Let us give twice-weekly hemodialysis a chance: revisiting the taboo. Nephrol Dial Transplant. 2014. 29(9): 1618-20. doi:10.1093/ndt/gfu096.
19. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Kidney Int. 2013. 84(3): 622-3. doi:10.1038/ki.2013.243.
20. Lameire N, Van Biesen W. The Initiation of Renal-Replacement Therapy – Just-in-Time Delivery. N Engl J Med. 2010. 363(7): 678-80. doi: 10.1056/NEJMe1006669
21. Libetta C., Nissani P., Dal Canton A. Progressive hemodialysis: is it the future? Semin Dial. 2016.29(3): 179-83. doi:10.1111/sdi.12455.
22. Lin X., Yan Y., Ni Z. et al. Clinical outcome of twice-weekly hemodialysis patients in shanghai. Blood Purif. 2012. 33(1-3): 66-72. doi:10.1159/000334634.
23. Locatelli F, Martin-Malo A., Hannedouche T. et al. Effect of membrane permeability on survival of hemodialysis patients. MPO Study Group. J Am Soc Nephrol. 2009. 20(3): 645-54. doi:10.1681/ASN.2008060590.
24. Mathew A., Obi Y., Rhee C.M. et al. Treatment frequency and mortality among incident hemodialysis patients in the United States comparing incremental with standard and more frequent dialysis. Kidney Int. 2016. 90(5): 1071-1079. doi:10.1016/j.kint.2016.05.028.
25. Mathew A.T., Fishbane S., Obi Y., Kalantar-Zadeh K. Preservation of residual kidney function in hemodialysis patients: reviving an old concept. Kidney Int. 2016. 90(2): 262-271. doi:10.1016/j.kint.2016.02.037.
26. Mebrotra R., Nolpb K.D., Gotch F. Early initiation of chronic dialysis: role of incremental dialysis. Perit Dial Int. 1997. 17(5): 426-30.
27. Nacak H., Bolignano D., Diepen M.V. et al. Timing of start of dialysis in diabetes mellitus patients: a systematic literature review. Nephrol Dial Transplant. 2016. 31(2): 306-16. doi:10.1093/ndt/gfv431.

28. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guideline for Hemodialysis Adequacy: 2015 update. *Am J Kidney Dis.* 2015. 66(5): 884-930. doi:10.1053/j.ajkd.2015.07.015.
29. Nesrallah G.E., Mustafa R.A., Clark W.F. et al. Canadian Society of Nephrology 2014 clinical practice guideline for timing the initiation of chronic dialysis. *Can Med Assoc J.* 2014. 186(2): 112-7. doi:10.1503/cmaj.130363.
30. Ng T.G., Johnson D.W., Hawley C.M. Is it time to revisit residual renal function in haemodialysis? *Nephrology (Carlton).* 2007. 12(3): 209-17.
31. Obi Y., Streja E., Rhee C.M. et al. Incremental Hemodialysis, Residual Kidney Function, and Mortality Risk in Incident Dialysis Patients: A Cohort Study. *Am J Kidney Dis.* 2016. 68(2): 256-265. doi:10.1053/j.ajkd.2016.01.008.
32. Rhee C.M., Ghabremani-Ghajar M., Obi Y., Kalantar-Zadeh K. Incremental and infrequent hemodialysis: a new paradigm for both dialysis initiation and conservative management. *Panminerva Med.* 2017. 59(2): 188-196. doi: 10.23736/S0031-0808.17.03299-2.
33. Robinson B.M., Zhang J., Morgenstern H. et al. Worldwide, mortality risk is high soon after initiation of hemodialysis. *Kidney Int.* 2014. 85(1): 158-65. doi: 10.1038/ki.2013.252.
34. Scribner B.H., Cole J.J., Ahmad S., Blagg C.R. Why thrice weekly dialysis? *Hemodial Int.* 2004. 8(2): 188-92. doi:10.1111/j.1492-7535.2004.01094.x.
35. Singhal R., Hux J.E., Alibhai S.M. Oliver M.J. Inadequate predialysis care and mortality after initiation of renal replacement therapy. *Kidney Int.* 2014. 86(2): 399-406. doi:10.1038/ki.2014.16.
36. Sood M.M., Manns B., Dart A. et al. Variation in the level of eGFR at dialysis initiation across dialysis facilities and geographic regions. Canadian Kidney Knowledge Translation and Generation Network (CANN-NET). *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014. 9(10): 1747-56. doi:10.2215/CJN.12321213.
37. Spinowitz B. Early initiation of dialysis in patients with chronic progressive kidney failure does not confer a mortality advantage when compared with an approach of late initiation combined with appearance of symptoms or signs of uraemia. *Evid Based Med.* 2011. 16(2): 44-5. doi:10.1136/ebm1153.
38. Susantitaphong P., Altamimi S., Ashkar M. et al. GFR at initiation of dialysis and mortality in CKD: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2012. 59(6): 829-40. doi:10.1053/j.ajkd.2012.01.015.
39. Tattersall J., Dekker F., Heimbürger O. et al. When to start dialysis: updated guidance following publication of the Initiating Dialysis Early and Late (IDEAL) study. ERBP Advisory Board. *Nephrol Dial Transplant.* 2011. 26(7): 2082-6. doi:10.1093/ndt/gfr168.
40. Tattersall J., Martin-Malo A., Pedrini L. et al. EBPG guideline on dialysis strategies. *Nephrol Dial Transplant.* 2007. 22 Suppl 2: ii5-21
41. United States Renal Data System. 2015 USRDS annual data report: epidemiology of kidney disease in the United States. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2015
42. United States Renal Data System. 2017 USRDS annual data report: Epidemiology of kidney disease in the United States. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2017
43. Vigiño G., Neri L., Barbieri S. Incremental peritoneal dialysis: effects on the choice of dialysis modality, residual renal function and adequacy. *Kidney Int Suppl.* 2008. (108): S52-5. doi:10.1038/sj.ki.5002601.
44. Wong J., Kaja Kamal R.M., Vilar E., Farrington K. Measuring Residual Renal Function in Hemodialysis Patients without Urine Collection. *Semin Dial.* 2017. 30(1): 39-49. doi:10.1111/sdi.12557.
45. Wong J., Vilar E., Davenport A., Farrington K. Incremental haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2015. 30(10): 1639-48. doi:10.1093/ndt/gfv231.
46. Yu M.K., O'Hare A.M., Batten A. et al. Trends in timing of dialysis initiation within versus outside the department of Veterans affairs. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015. 10(8): 1418-27. doi:10.2215/CJN.12731214.
47. Zhang M., Wang M., Li H. et al. Association of initial twice-weekly hemodialysis treatment with preservation of residual kidney function in ESRD patients. *Am J Nephrol.* 2014. 40(2): 140-50. doi:10.1159/000365819.

Дата получения статьи: 02.12.2017

Дата принятия к печати: 09.12.2017

Submitted 02.12.2017

Accepted 09.12.2017