

Сроки начала и другие факторы на старте диализа, влияющие на выживаемость: Санкт-Петербургский регистр пациентов на заместительной почечной терапии

А.Ю. Земченков^{1,2,3}, К.А. Вишневский^{1,3}, А.Б. Сабодаш³, Р.П. Герасимчук^{1,2}, А.О. Ананьева¹, И.Н. Конакова^{1,2}, В.Ю. Ряснянский², Н.Н. Кулаева², К.Г. Старосельский, Г.Ю. Тимоховская, А.Н. Исачкина², П.Н. Кислый⁴, И.В. Жданова, В.В. Бекетов, В.П. Дору-Товт, А.Н. Васильев³, Г.В. Васильева, О.М. Соловьева, М.В. Захаров, Т.В. Антонова, С.А. Команденко, А.Л. Шавкин, А.М. Омельченко¹, А.Ш. Румянцев^{4,5}

¹ СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница» – Городской нефрологический центр, 191104, Россия, Санкт-Петербург, Литейный пр., 56

² Северо-Западный ГМУ им. И.И. Мечникова, кафедра внутренних болезней и нефрологии, 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

³ Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова, кафедра нефрологии и диализа, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8

⁴ Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова, кафедра пропедевтики внутренних болезней, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8

⁵ Санкт-Петербургский государственный университет, кафедра факультетской терапии, 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7-9

полный список диализных центров – в приложении на сайте журнала www.nephro.ru

The timing and other dialysis start features associated with survival: St-Petersburg renal replacement therapy register

A.Yu. Zemchenkov^{1,2,3}, K.A. Vishnevskii^{1,3}, A.B. Sabodash³, R.P. Gerasimchuk^{1,2}, A.O. Ananieva¹, I.N. Konakova^{1,2}, V.Yu. Rysnyansky², N.N. Kulaeva², K.G. Staroselsky, G.Yu. Timokhovskaya, A.N. Isachkina², P.N. Kisly⁴, I.V. Zhdanova, V.V. Beketov, V.P. Doru-Tovt, A.N. Vasiliev³, G.V. Vasilieva, O.M. Solovieva, M.V. Zakharov, A.N. Omelchenko¹, A.Sh. Rumyanstev^{4,5}

¹ City Mariinsky hospital – City nephrology center, 191104, 56 Liteiny pr., St.-Petersburg, Russia

² I.I. Mechnikov North-Western State medical university, internal diseases and nephrology chair; 191015, 41 Kirochnaya str., St.-Petersburg, Russia

³ I.P. Pavlov First St.-Petersburg State medical university, nephrology and dialysis chair; 197022, 6-8 Lev Tolstoy str., St.-Petersburg, Russia

⁴ I.P. Pavlov First St.-Petersburg State medical university, propaedeutic of internal diseases chair; 197022, 6-8 Lev Tolstoy str., St.-Petersburg, Russia

⁵ Saint-Petersburg state university, faculty therapy chair; 7-9 Universitetskaya Emb., 199034, St.-Petersburg, Russia

the full list of participating dialysis centers – see attachment at journal web-site www.nephro.ru

Ключевые слова: гемодиализ, перитонеальный диализ, выживаемость, начало диализа, регистр ЗПТ

Резюме

Цель: проанализировать выживаемость диализных пациентов в зависимости от условий начала диализа.

Методы: анализ выживаемости пациентов Санкт-Петербургского городского регистра, принятых на диализ в 2009-15 годах.

Адрес для переписки: Земченков Александр Юрьевич. 191104, Россия, Санкт-Петербург, Литейный пр., 56

Тел.: +7 (812) 275-73-36 E-mail: kletk@inbox.ru

Результаты: из включенных 2548 пациентов 411 начали лечение с перитонеального диализа (ПД) – 16,1%, 1134 (44,5%) – экстренно; 16,7% имели сахарный диабет. В целом, 5-летняя выживаемость составила 68,4%, среди начавших с ПД – выше ($p < 0,004$). Расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) при старте с ГД или ПД не различалась при плановом ($8,4 \pm 2,7$ vs. $8,4 \pm 2,7$) или при экстренном старте ($4,5 \pm 2,4$ vs. $4,4 \pm 2,4$ мл/мин). Экстренный старт с ПД, но не с ГД был связан с увеличением скорректированных рисков после 3 лет лечения (при расчете с 90-ого дня лечения). В скорректированной модели для ГД большая на 1 мл/мин рСКФ (как непрерывная величина) на старте диализа была связана с меньшим на 16% риском смерти (ОР 0,843; 95%ДИ 0,796÷0,892; $p < 0,001$). При разделении СКФ на старте по квинтилям с границами 3,1-4,6-6,3-8,8 мл/мин повышенные риски смерти в сравнении с верхним квинтилем ($> 8,8$) отмечены только для рСКФ $< 6,3$, при включении в модель фактора экстренности начала – только для рСКФ $< 4,6$ мл/мин. Риски смерти были повышены при исходных: анемии (Hb < 100 г/л; ОР 1,39; 95%ДИ 1,05÷1,84; $p = 0,02$), гипоальбуминемии (< 38 г/л; ОР 1,38; 1,13÷1,68; $p = 0,001$), ферритина > 500 мкг/л (ОР 1,25; 1,00÷1,55; $p = 0,047$) – как воспалительного маркера, гиперкальциемии ($> 2,5$ ммоль/л; ОР 1,69; 1,00÷2,86; $p = 0,049$), гиперфосфатемии ($> 1,78$ ммоль/л; ОР 1,63; 1,07÷2,48; $p = 0,022$) или их сочетания (ОР 3,98; 1,67÷9,48; $p = 0,002$).

Выводы: пациенты не демонстрируют больших рисков летальности, если отложить начало ГД до диапазона рСКФ 8,8-6,3 мл/мин; при исключении фактора экстренного начала риски летальности у пациентов с СКФ 4,6÷6,3 мл/мин не превышают таковых для групп с более высокими уровнями СКФ.

Abstract

Aim: to evaluate the association between survival and patient status at the start of dialysis.

Methods: the analysis of survival data in St-Petersburg city RRT register among patients started dialysis in 2009-2015.

Results: Among 2548 included patients 411 started RRT with PD (16.1%), 1134 (44.5%) started RRT urgently, 16.7% had diabetes mellitus. 5-year survival was 68.4%, in PD-starters it was higher ($p < 0,004$). Estimated GFR did not differ between PD-starters and HD-starters in groups with scheduled (8.4 ± 2.7 vs. 8.4 ± 2.7) or urgent (4.5 ± 2.4 vs. 4.4 ± 2.4 ml/min) RRT start. Urgent start with PD but not with HD was associated with increased adjusted risk of death after 3 years of dialysis (calculated from 90-th day of dialysis). In adjusted Cox model for HD-starters eGFR (as continuous variable – per 1 ml/min) was associated with reduced death risk by 16% (OR 0.843; 95%CI 0.796÷0.892; $p < 0.001$). The adjusted Cox model for quintiles of eGFR with borders 3.1-4.6-6.3-8.8 ml/min revealed increased risk of death only for eGFR < 6.3 compared with upper quintile (> 8.8), when urgent start was added as a variable – only for eGFR < 4.6 ml/min. The risk was increased for baseline Hb < 10 g/dl (OR 1.39; 95%CI 1.05÷1.84; $p = 0.02$), hypoalbuminemia < 3.8 g/dl (OR 1.38; 1.13÷1.68; $p = 0.001$), ferritin > 500 μ g/l (OR 1.25; 1.00÷1.55; $p = 0.047$) – as inflammation marker, hypercalcemia > 2.5 mmol/l (OR 1.69; 1.00÷2.86; $p = 0.049$), hyperphosphatemia > 1.78 mmol/l (OR 1.63; 1.07÷2.48; $p = 0.022$) or both (OR 3.98; 1.67÷9.48; $p = 0.002$).

Conclusion: the dialysis delaying up to eGFR 8.8-6.3 ml/min isn't associated with increased risk of death; while taking in account urgent/scheduled start eGFR 4.6÷6.3 ml/min isn't associated with increased risk compared higher eGFR levels.

Key words: hemodialysis, peritoneal dialysis, survival, dialysis initiation timing, RRT register

Вступление

Несмотря на существенный прогресс в диализных технологиях и фармакологической и немедикаментозной коррекции основных уремических синдромов, летальность пациентов на диализе остается высокой во всем мире [40], и в России [2], в частности. Наряду с многочисленными факторами, относящимися к длительному периоду диализной терапии, которые могут влиять на выживаемость пациентов [3], включая длительность [32] и модальность [31] сеансов диализа, коррекцию водного объема [4] и артериальной гипертензии [8], минеральных и костных нарушений [5], анемии [9], белково-энергетической недостаточности [18], условия начала заместительной почечной терапии, безусловно, имеют значения

для ближайшего и отдаленного прогноза в отношении жизни и других твердых исходов лечения.

Факторы риска смерти пациентов, впервые начавших диализ в 2000-2005 годах, проанализированы по материалам Российского регистра пациентов на заместительной почечной терапии [1], однако из-за ограничений в сборе информации, свойственным крупным регистрам, анализе основан на 23% популяции и ограничен трехлетним сроком наблюдения.

В соответствии с национальными клиническими рекомендациями по диализу [7] «принятие решения о начале диализного лечения должно основываться на клинических и лабораторных данных, ... и определяться индивидуально» на основе наличия симптомов уремии, невозможности

консервативными мероприятиями поддерживать адекватный уровень гидратации и артериального давления, состояния питания, кислотно-основного и электролитного баланса. Как правило, эти симптомы развиваются при скорости клубочковой фильтрации (СКФ) в диапазоне 10 ± 5 мл/мин¹, а при СКФ менее 5 мл/мин диализ можно не начинать «в исключительных случаях, когда преимущества отложенного начала лечения представляются очевидными».

Вопрос об уровне СКФ, при котором следует начинать диализ, пересекается, но не совпадает с вопросом об экстренном и плановом начале диализа. Под экстренным диализом обычно понимается клиническиым периодом лечения, когда оно было еще не нужно, а не сроком лечения, когда диализ, действительно, уже требовался). Напротив, позднее начало формирует «избранную» популяцию выживших, создавая за счет смерти пациентов на додиализных этапах менее морбидную группу, имеющую выше шансы на выживаемость. Обойти обе предвзятости можно отсчетом выживаемости от определенного заведомо додиализного уровня СКФ, но проведенные до сих пор подобные оценки не имели достаточной мощности, чтобы сделать заключение [16]. Вопрос могли бы разрешить контролируемые исследования, но известно только одно рандомизированное испытание по оценке преимущества начала диализа при более высокой СКФ – австралийско-новозеландское IDEAL [14]. Оно дало нейтральные

результаты, но при этом фактически почти не разделило группы пациентов: из-за отклонений от протокола получены группы со средним СКФ 9 мл/мин и 7,2 мл/мин; а 76%(!) пациентов из группы «позднего» начала стартовали ранее снижения СКФ до установленных протоколом 7 мл/мин из-за появления клинической симптоматики уремии. Мета-анализ 16 исследований в 2012 году дал противоречивые результаты: меньшие риски летальности при более высокой *измеренной* СКФ на старте диализа и большие риски – для более высокой *рассчитанной* СКФ [36], результаты включенных исследований были крайне неоднородны ($I^2=97\%$), а значит, к выводам нужно отнестись критически.

Эти противоречия и неопределенности обосновывают дальнейшие поиски факторов, определяющих исходы диализной терапии (возможно, отличающихся для разных популяций), и анализ возможности их коррекции.

Материалы и методы

В Санкт-Петербургский регистр пациентов на диализе с 2009 года включаются все вновь принятые на гемодиализ или на перитонеальный диализ пациенты. В обособленную часть регистра входят также и пациенты, начавшие диализ ранее 01.01.2009 г., но в настоящий проспективный анализ выживаемости и ее детерминант эти пациенты не включены из-за недоступности полных данных о ранее выбывших пациентах. За время наблюдения в исследование включены 2548 человек, из них с гемодиализа начали лечение 2137 пациента (83,9%),

¹ В тексте статьи под сокращенным обозначением единицы измерения СКФ мл/мин подразумевается полное обозначение мл/мин/1,73 м²

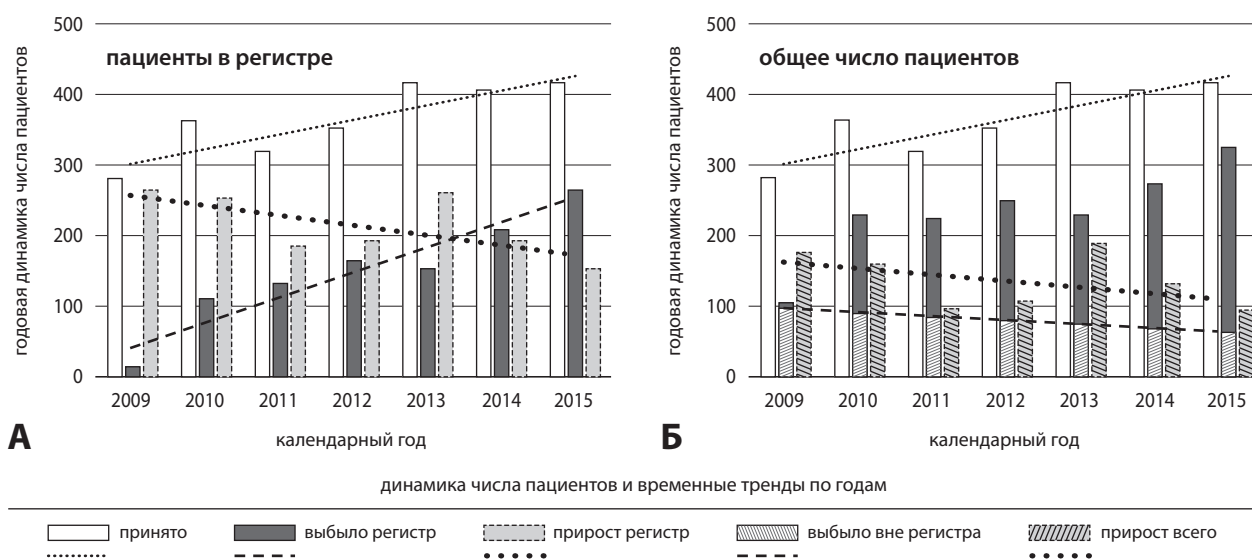


Рис. 1. Ежегодная динамика числа пациентов в регистре (**панель А**), в том числе, число принятых по годам (белые столбцы, значимый линейный тренд на увеличение – мелкие точки), выбывших по годам (темные столбцы, значимый линейный тренд – пунктир) и результирующий ежегодный прирост (серые столбцы, тенденция к уменьшению – крупные точки), а также динамика числа пациентов в целом на диализе (**панель Б**): к выбывающим присоединяются выбывшие из начавших диализ до 01.01.2009 (столбцы со светлой штриховкой).

Таблица 1

Общая структура регистра

	число пациентов	доля пациентов	срок ЗПТ, месяцев	возраст старта ЗПТ, лет
ВСЕ	2548	100,0%	26; 11÷46	58; 45÷68
оставшиеся на ЗПТ на 1.01.2016	1510	59,3%	36; 20÷56	56; 44÷66
выбывшие с ЗПТ к 1.01.2016	1038	40,7%	12; 4÷30 *	59; 46÷70 *
в том числе,				
смерть	715	28,1%	12; 4÷30 *	63; 53÷72 *
АТП	172	6,8%	19; 10÷36 *	42; 30÷50 *
восстановление функции почек	64	2,5%	10; 4÷33 *	61; 48÷71 #
выбыл из Санкт-Петербурга	51	2,0%	1; 0,25÷6 *	46; 30÷64 *
отказ от продолжения ЗПТ	22	0,9%	2; 1÷12 *	74; 56÷80 *
потеря контакта	14	0,5%	12; 1÷42 *	55; 39÷66

отличие от группы оставшихся на ЗПТ: * – $p < 0,001$; # – $p < 0,05$

Таблица 2

Основной диагноз пациентов к началу заместительной почечной терапии

Диагноз	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	Всего	Доля
хронический гломерулонефрит	54	77	58	85	92	96	68	530	20,8%
васкулит (+6% в год)	1	1	1	2	9	11	14	39	1,5%
ревматоидный артрит	0	3	3	2	4	0	2	14	0,5%
болезнь Бехтерева	0	1	2	0	1	1	1	6	0,2%
болезнь Вегенера	0	0	0	1	1	0	0	2	0,08%
склеродермия	0	0	1	0	0	0	0	1	0,04%
узелковый периартериит	0	1	0	0	0	0	0	1	0,04%
синдром Гудпасчера	0	0	0	2	0	1	1	4	0,2%
подагра	4	7	4	4	11	5	8	43	1,7%
псориаз	0	0	1	0	0	1	0	2	0,08%
системная красная волчанка	1	2	2	2	2	4	1	14	0,5%
синдром Альпорта	1	0	1	2	2	2	0	8	0,3%
амилоидоз почек	3	7	4	1	7	6	3	31	1,2%
миеломная болезнь	5	7	4	8	6	6	11	47	1,8%
сахарный диабет I тип	13	25	18	13	17	15	20	121	4,7%
сахарный диабет II тип (+2% в год)	31	31	41	33	50	56	64	306	12,0%
аномалия развития почек	6	7	5	6	6	13	11	54	2,1%
ВИЧ-ассоц. нефропатия	0	0	0	1	1	0	0	2	0,08%
гипертоническая болезнь (+1% в год)	30	35	34	54	46	47	55	301	11,8%
ишемическая болезнь почек	1	1	2	1	5	1	2	13	0,5%
гидронефроз	2	4	2	2	2	5	4	21	0,8%
мочекаменная болезнь	9	13	17	11	17	11	11	89	3,5%
поликистоз	18	27	33	25	24	28	23	178	7,0%
опухоли (+4% в год)	3	0	2	5	5	7	8	30	1,2%
интерстициальный нефрит	4	11	9	4	3	4	4	39	1,5%
хронический пиелонефрит	16	25	25	19	21	26	17	149	5,8%
не установлен	79	80	50	69	81	57	87	503	19,7%
Всего	281	365	319	352	413	403	415	2548	100,0%

с перитонеального диализа – 411 пациентов (16,1%). На Рисунке 1 (панель А) представлена динамика числа пациентов, включенных в регистр с начала диализа (2548 человек) и в целом числа пациентов на диализе (панель Б) на 31 декабря календарного года. Число вновь принятых пациентов в регистр по годам составило 364 ± 52 человека в год (со значимым временным

трендом $280 + 21 \times x$, где x – номер года включения в регистр, начиная с 2010; то есть, в среднем темп прироста числа новых пациентов составил 21 человек в год, коэффициент детерминации регрессии по годам $R^2 = 0,77$, $p = 0,01$). Выбытие пациентов из регистра среди вновь принятых с 2009 года составило 149 ± 79 человека в год (со значимым временным трендом

11+35×х; то есть, в среднем темп прироста выбытия числа вновь принятых с 2009 года пациентов составил 35 человек в год, $R^2=0,90$, $p=0,001$). Таким образом, прирост числа пациентов, включенных в регистр с начала лечения диализом, составил 215 ± 45 человек в год (с незначимым временным трендом $270-14\times x$). Темп прироста основной части регистра, таким образом, не отличался достоверно от 0 и составил -14 человек в год, $R^2=0,43$, $p=0,11$).

На момент старта набора всех вновь принятых пациентов в основную часть регистра (01.01.2009) на диализе в Санкт-Петербурге находились 1032 пациента, из них 479 человек на 01.01.2016 продолжают лечение, а 553 выбыли в 2009-2015 годах в среднем по 79 ± 13 человек в год (со значимым временным трендом $102-6\times x$; то есть, темп прироста составил -6 человек в год, $R^2=0,91$, $p=0,001$). Общая скорость выбытия пациентов из диализной программы составила 228 ± 68 человек (со значимым временным трендом $112+29\times x$; то есть, темп прироста числа выбывающих пациентов составил 29 человек в год, $R^2=0,84$, $p=0,004$). Таким образом, прирост числа пациентов в городской диализной программе составил 136 ± 40 человек в год (с незначимым временным трендом $168-8\times x$; то есть, темп прироста числа пациентов в городской программе не отличался достоверно от 0 и составил -8 человек в год, $R^2=0,19$, $p=0,32$). На 31.12.2015 в Санкт-Петербурге лечение диализом получали 1838 пациентов (гемодиализом - 1675 пациента, 91,1%, перитонеальным диализом - 163 пациента, 8,9%).

Из начавших с 2009 года диализ 2548 человек продолжают лечение 1510 пациентов (59,3%) с медианой срока наблюдения 36 месяцев (ИР $20\div56$) - Таблица 1. 1038 пациентов (40,7%) - выбыли из диализной программы: 715 (68,9% от числа выбывших) - умерли (с медианой срока лечения 12 месяцев, ИР $4\div30$), 172 (16,6%) - получили функционирующий трансплантат (АТП) в сроки с медианой 19 (ИР $10\div36$) месяцев, у 64 пациентов (6,2%) функция почек восстановилась в сроки с медианой 30 (ИР $16\div145$) дней, 51 (4,9%) - выбыли в другой город/страну, 22 (2,1%) - отказались от продолжения диализа, с 14 пациентами (1,3%) контакт был потерян. Структура выбытия пациентов по 2009-2015 годам, в целом, существенно не изменялась (χ^2 , $p=0,7$), тенденции к снижению доли АТП (на 1% в год) и увеличению доли пациентов с восстановлением функции почек и выбывших из Санкт-Петербурга (по 0,5% в год) не достигли статистической значимости.

Структура регистра по основному диагнозу, установленному к началу заместительной почечной терапии, и ее динамика представлена в Таблице 2. Отмечена статистически значимая тенденция к стабильному увеличению частоты выявляемости васкулитов (+6% в год), сахарного диабета II типа (+2% в год), гипертонической болезни (+1% в год) и опухолей (+4% в год) в качестве основного

диагноза при начале ЗПТ. Частота выявления других диагнозов колебалась без определенной тенденции или была постоянной.

Информация о начале и окончании лечения диализом в Санкт-Петербурге собиралась по ежемесячным отчетам диализных центров, направляемых в городской нефрологический центр в соответствии с распоряжениями комитета по здравоохранениюⁱⁱ и уточнялась по базам данных системы обязательного медицинского страхования. Для оценки полиморбидности и ее влияния на исход лечения использованы данные расчета индекса коморбидности Чарлсон [12], выполненного для пациентов со сроком ЗПТ 2-4 года (412 человек - 16% пациентов регистра).

В Санкт-Петербурге прием пациентов на диализ осуществляется решением отборочной комиссии городского нефроцентраⁱⁱⁱ; часть экстренных пациентов, потребность в неотложном начале диализа для которых устанавливается в ходе стационарного лечения, принимается на диализ решением руководителя диализного центра, которые подтверждаются отборочной комиссией при переводе на амбулаторный режим лечения. Экстренность приема на диализ в практике городского нефроцентра (и для целей настоящего исследования) определяется и фиксируется в базе данных регистра при невозможности начать диализное лечение в плановом порядке после формирования и созревания диализного доступа до приемлемого уровня или когда у пациента со сформированным доступом диализ начинается в неотложном порядке из-за неконтролируемых гиперкалиемии, артериальной гипертензии, выраженной гипергидратации или анемии, тяжелого ацидоза. Экстренность приема на диализ не определяется достижением какого-либо предустановленного уровня азотемии или СКФ (расчетной - по EPI-CKD, или измеренной).

ⁱⁱ Распоряжение Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга от 4 мая 2010 г. № 240-р «Об утверждении порядка оказания специализированной медицинской помощи гражданам, нуждающимся в проведении заместительной почечной терапии».

www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc;base=SPB;n=101867

Распоряжение комитета по здравоохранению Правительство Санкт-Петербурга от 16 февраля 2016 г. N 57-р «О маршрутизации взрослого населения, нуждающегося в заместительной почечной терапии».

www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc;base=SPB;n=170451

ⁱⁱⁱ Распоряжение комитета по здравоохранению Правительство Санкт-Петербурга от 16 февраля 2016 г. N 57-р «О маршрутизации взрослого населения, нуждающегося в заместительной почечной терапии».

www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc;base=SPB;n=170451

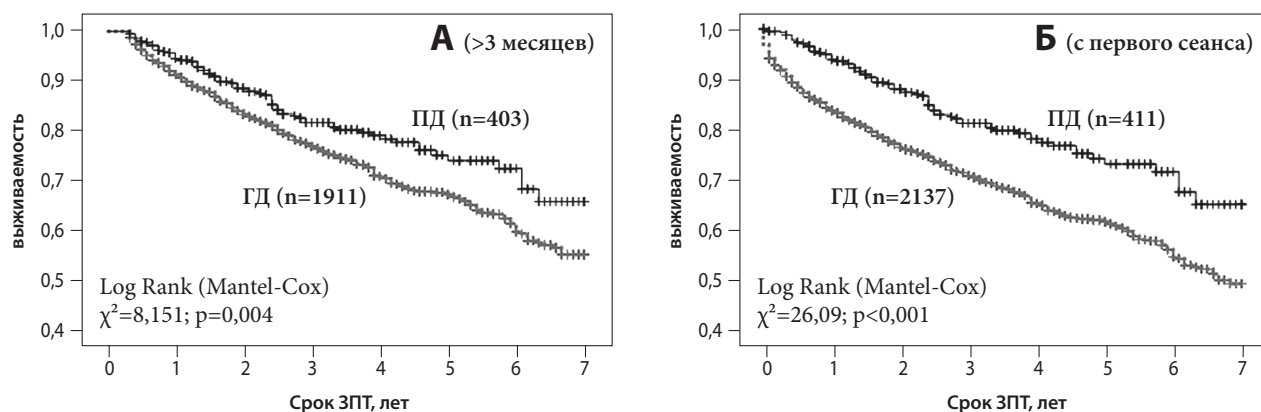


Рис. 2. Выживаемость по Каплан-Мейеру пациентов, начавших лечение с ГД или с ПД (со сроком наблюдения не менее трех месяцев – панель А и с первого сеанса – панель Б).

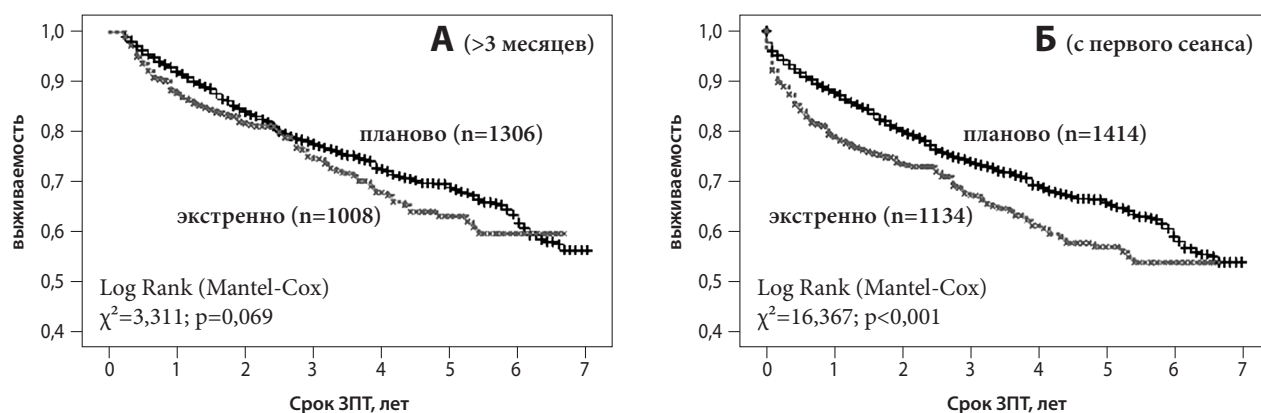


Рис. 3. Выживаемость пациентов, начавших лечение диализом в плановом порядке и экстренно (со сроком наблюдения не менее трех месяцев – панель А и с первого сеанса – панель Б).

Результаты

За время исследования зарегистрировано 715 случаев неблагоприятного исхода, прервано (цензурировано) 1833 случая; в Таблице 3 представлена оценка годичной, трех-, пяти- и семилетней выживаемости в общей группе, а также при исключении из наблюдения пациентов со сроками наблюдения менее трех месяцев (530 летальных исходов, 1753 прерванных случая).

В подгруппе пациентов со сроком наблюдения менее 3 месяцев ($n=234$, 9,2% регистра) достоверно чаще ($p<0,001$) наблюдались летальные

исходы (22,8% всех смертей в регистре), восстановление функции почек (64,1% случаев в регистре), отказ от лечения (63,6% случаев в регистре), потеря контакта (42,9% случаев в регистре), достоверно реже – трансплантация (0,6% трансплантаций в регистре) – Таблица 4. Эти пациенты были старше, имели меньшую СКФ на старте диализа, у них чаще встречалась миеломная болезнь, реже – сахарный диабет I типа и ХГН. Ожидается чаще основной диагноз оставался неясным.

Аналогичные расчеты были проведены для сопоставления характеристик пациентов при разделении на группы со сроками менее и более *двух* месяцев ЗПТ, а также *четырёх* месяцев ЗПТ, однако наиболее контрастно группы различались именно при разделении по сроку *3* *месяца*. Поэтому последующий анализ велся для подгруппы пациентов со сроками наблюдения не менее трех месяцев ($n=2314$), если не указано иначе.

Среди пациентов с длительностью наблюдения не менее трех месяцев 1911 (82,6%) начали лечение гемодиализом (ГД), 403 (17,4%) – перитонеальным

Таблица 3

Выживаемость пациентов по Каплан-Мейеру в общей группе

выживаемость	все пациенты ($n=2548$)	исключены пациенты со сроком наблюдения менее 3 месяцев ($n=2314$)
годовая	$85,1 \pm 0,7\%$	$91,9 \pm 0,6\%$
трехлетняя	$72,0 \pm 1,0\%$	$77,7 \pm 1,0\%$
пятилетняя	$63,4 \pm 1,3\%$	$68,4 \pm 1,3\%$
семилетняя	$52,7 \pm 1,9\%$	$56,9 \pm 2,1\%$

диализом (ПД). Различия в выживаемости между этими группами представлены на Рисунке 2.

Различия в выживаемости сохранялись при выделении группы пациентов, начавших диализ в плановом порядке (в Log Rank тесте $\chi^2=8,239$, $p=0,004$), но не в группе экстренного начала диализа ($\chi^2=0,066$, $p=0,8$); при плановом начале ЗПГ стартовала с ПД в 22,9% случаев, при экстренном – только в 10,3% случаев ($p<0,001$).

В целом, диализ начинался в плановом порядке у 56,4% пациентов (ГД – в 52,7% случаев, ПД – в 74,2% случаев, $p<0,001$). Среди пациентов с длительностью наблюдения не менее трех месяцев различия в выживаемости при экстренном и плановом начале не достигли статистической значимости (Рисунок 3А). Выживаемость пациентов при плановом и экстренном начале диализа высоко значимо различалась при анализе с первого дня лечения диализом (Рисунок 3Б), однако состав пациентов и причина выбытия с диализа в первые

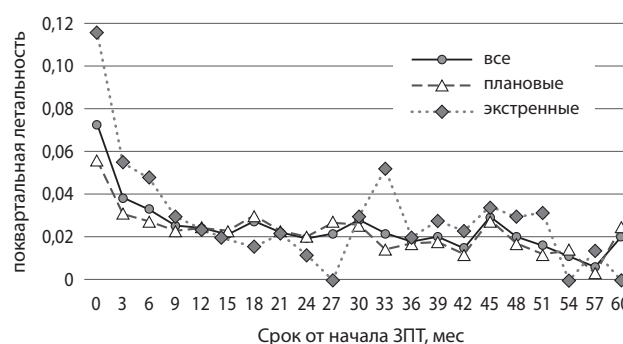


Рис. 4. Поквартальная летальность при плановом и экстренном начале диализа.

три месяца существенно отличалась от последующего периода.

В Таблице 5 (суммарно по периодам) и на Рисунке 4 (поквартально) представлено изменение поквартальной летальности в ходе наблюдения. Летальность

Таблица 4

Различия между подгруппами с длительностью наблюдения до и от трех месяцев

параметры	длительность наблюдения		различия между группами
	< 3 месяцев	≥ 3 месяцев	
возраст, лет	66; 55÷74	57; 44÷67	$p<0,001$
СКФ на старте	4; 3÷5	6; 4÷8	$p<0,001$
доля пациентов на ПД	3,4%	17,4%	$p<0,001$
начало диализа			
плановое	24,7%	56,6%	$p<0,001$ в χ^2 тесте
экстренное	75,3%	43,4%	
структура группы по причине выбытия			
смерть	69,7%	23,2%	$p<0,001$
восстановление функции почек	17,5%	0,9%	$p<0,001$
отказ от лечения	6,0%	0,3%	$p<0,001$
потеря контакта	2,6%	0,4%	$p<0,001$
структура группы по основному диагнозу*			
ХГН	7,3%	21,5%	$p<0,001$
Сах.диабет I тип	1,7%	5,1%	$p=0,02$
неясный диагноз	42,3%	23,5%	$p<0,001$
миеломная болезнь	3,8%	1,5%	$p=0,01$
* – частота выявления остальных диагнозов не различалась			

* – частота выявления остальных диагнозов не различалась

Таблица 5

Поквартальная летальность в зависимости от экстренности начала диализа на разных сроках лечения

летальность	за 3 первых месяца	в среднем за второй-четвертый квартал первого года лечения	в среднем за квартал второго-пятого года лечения
все пациенты ($n=2548$)	7,3%	$3,2\pm0,7\%$ *	$2,0\pm0,6\%$ * #
экстренное начало ($n=1134$)	11,6%	$4,4\pm1,3\%$ *	$2,2\pm1,3\%$ *
плановое начало ($n=1414$)	5,6% §	$2,7\pm0,4\%$ * §	$1,9\pm0,7\%$ *

достоверность различий по периодам:
 * – отличие от первого квартала, $p<0,001$; # – тенденция к различию между вторым и третьим периодами, $p=0,098$
 достоверность различий между группами экстренного и планового начала:
 для первого квартала (§§) – $p<0,001$; для второго-четвертого кварталов (§) – $p=0,03$

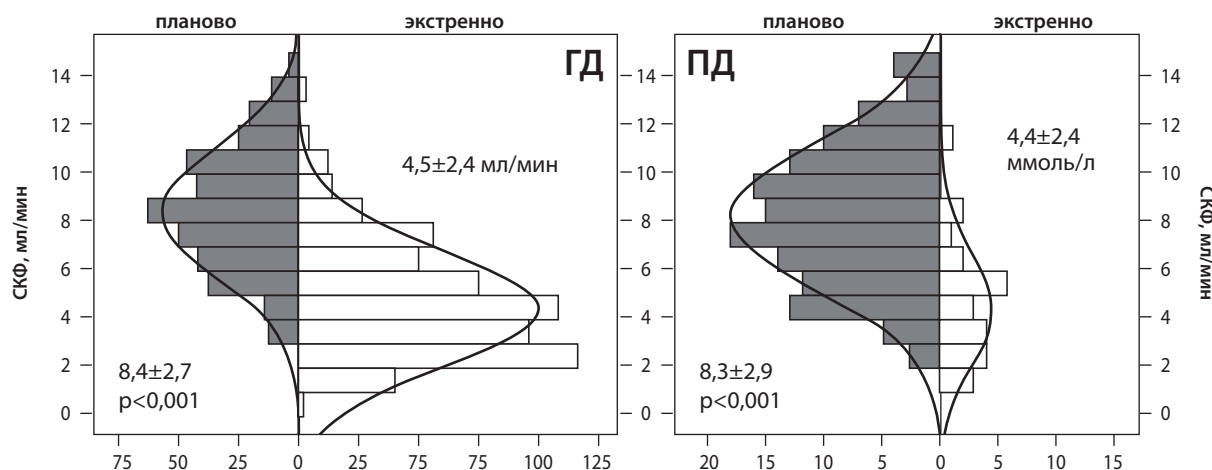


Рис. 5. Распределение рСКФ на старте диализа по видам ЗПТ и экстренности начала.

Функция дожития для средних значений ковариат

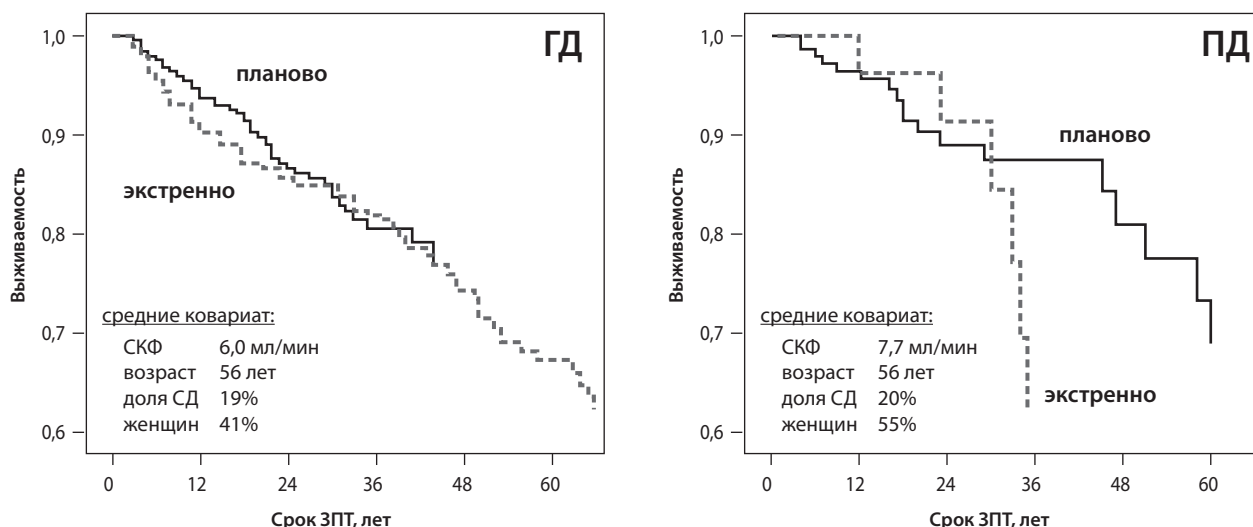


Рис. 6. Скорректированная регрессионная модель Кокса для СКФ: стратификация по экстренности начала диализа в группах ГД и ПД.

за первые три месяца была особенно высокой, снижаясь в течение трех последующих кварталов и оставаясь на стабильном уровне до пяти лет наблюдения (далее доля продолжающих наблюдение пациентов опустилась ниже 15% от исходного числа).

Различия в летальности между группами с плановым и экстренным началом была максимальной в первый квартал ($p < 0.001$), сохраняясь в течение первого года лечения ($p = 0.03$) и исчезая в последующий период ($p = 0.98$).

Расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) на старте ЗПТ как при плановом, так и при экстренном начале не различалась при ГД или ПД, в обоих видах в равной степени отличаясь для экстренного и планового старта диализа; величина рСКФ характеризовалась нормальным распределением во всех подгруппах (Рисунок 5). В связи

с неодинаковой долей экстренного начала для ГД и ПД средние величины СКФ при старте ПД были выше, чем для ГД: 7.6 ± 3.2 и 6.0 ± 3.1 мл/мин.

В регрессионных моделях Кокса влияние рСКФ на старте диализа не было однозначным. С учетом существенных различий в уровне рСКФ при плановом и экстренном начале диализа проведена стратификация по экстренности начала диализа (Рисунок 6). В группе ГД экстренное начало диализа незначительно повышает риски только в первые два года, после чего риски сравниваются. В группе ПД, напротив, экстренное начало диализа оказалось связанным с повышением рисков к 2,5-3 годам лечения ПД.

При включении в модель множественной регрессии рСКФ с коррекцией по полу, возрасту, наличию сахарного диабета в группе пациентов,

начавших лечение с ГД, каждое увеличение исходной рСКФ на 1 мл/мин было связано со статистически значимым снижением риска смерти на 16% (95% ДИ 11÷20%) – при рассмотрении рСКФ как непрерывной величины (Таблица 6 – Модель 1). Эта оценка практически не изменилась при включении в модель основного диагноза в качестве категориальной величины (Таблица 6 – Модель 5). Для пациентов, начавших лечение с ПД, такое снижение на 6% не достигло статистической значимости: 95%ДИ -1÷13% (Таблица 6 – Модель 2). При разделении пациентов на 5 равных групп по исходной рСКФ (отдельно для ГД) в сравнении с верхним

квинтилем (рСКФ>8,8 мл/мин) пациенты в диапазоне СКФ 6,3÷8,8 мл/мин не демонстрировали ухудшения выживаемости; оно достигало статистической значимости для группы с СКФ 4,6÷6,3 мл/мин (ОР=1,276; 95%ДИ 1,039÷1,626; $p=0,046$). Для группы с исходной СКФ 3,1÷4,6 мл/мин и менее 3,1 мл/мин отмечено примерно двукратное увеличение риска (Таблица 6 – Модель 3). При этом при включении в модель регрессии Кокса экстренности начала диализа значимым повышением риска смерти характеризовались только группы с исходной СКФ ниже 4,6 мл/мин; таким образом, если у пациентов с СКФ 4,6÷6,3 мл/мин создаются условия для планового

Таблица 6

Модели множественной линейной регрессии связи выживаемости с исходным уровнем СКФ с коррекцией на пол, возраст и наличие сахарного диабета

	параметр	В	станд. ошибка В	стат. Вальда	значимость	Exp(В)	95,0% CI для Exp(В)
Модель 1 для ГД $n=1911$ $\chi^2=156,3$ $p<0,001$	пол (женский и мужской)	-0,265	0,094	7,948	0,005	0,767	0,638÷0,922
	возраст, +1 год	0,037	0,005	51,84	<0,001	1,038	1,027÷1,047
	сахарный диабет	0,600	0,114	27,70	<0,001	1,822	1,457÷2,278
	СКФ (+1 мл/мин)	-0,171	0,029	35,18	<0,001	0,842	0,796÷0,891
Модель 2 для ПД $n=403$ $\chi^2=14,1$ $p=0,007$	пол (женский и мужской)	-0,323	0,193	2,801	0,094	0,724	0,745÷1,069
	возраст (+1 год)	0,019	0,007	6,880	0,009	1,019	1,005÷1,034
	сахарный диабет	0,817	0,281	8,446	0,004	2,263	1,305÷3,926
	СКФ (+1 мл/мин)	-0,065	0,037	3,086	0,079	0,937	0,872÷1,008
Модель 3 для ГД (СКФ – категории) $n=1911$ $\chi^2=168,1$ $p<0,001$	пол (женский и мужской)	-0,065	0,037	3,086	0,079	0,937	0,872÷1,008
	возраст, 1 год	0,037	0,003	121,0	<0,001	1,038	1,031÷1,045
	сахарный диабет	0,572	0,114	25,11	<0,001	1,772	1,417÷2,215
	СКФ (референтная категория – СКФ>8,8 мл/мин)			41,62	<0,001	1	
	СКФ 6,3-8,8	0,088	0,16	0,352	0,553	1,093	0,815÷1,467
	СКФ 4,6-6,3	0,245	0,123	3,968	0,046	1,276	1,039÷1,626
	СКФ 3,1-4,6	0,751	0,141	27,97	<0,001	2,119	1,604÷2,799
	СКФ <3,1	0,599	0,149	16,16	<0,001	1,820	1,359÷2,459
Модель 4 для ГД (СКФ – категории) + экстренность $n=1911$ $\chi^2=176,1$ $p<0,001$	пол (женский и мужской)	-0,241	0,092	6,862	0,009	0,786	0,656÷0,941
	возраст, 1 год	0,034	0,003	137,5	<0,001	1,035	1,029÷1,041
	сахарный диабет	0,572	0,114	25,04	<0,001	1,773	1,417÷2,218
	СКФ (референтная категория – СКФ>8,8 мл/мин)			39,31	<0,001	1	
	СКФ 6,3-8,8	0,091	0,148	0,378	0,539	1,095	0,820÷1,464
	СКФ 4,6-6,3	0,264	0,149	3,161	0,075	1,302	0,973÷1,743
	СКФ 3,1-4,6	0,313	0,159	3,851	0,050	1,367	1,001÷1,869
	СКФ <3,1	0,580	0,151	14,70	<0,001	1,787	1,328÷2,404
Модель 5 диализ >3 месяцев $n=2314$ $\chi^2=226,3$ $p<0,001$	экстренно и планово	0,224	0,114	3,875	0,049	1,252	1,001÷1,565
	пол (женский)	-0,255	0,087	8,615	0,003	0,775	0,653÷0,919
	возраст, 1 год	0,029	0,003	81,594	<0,001	1,029	1,023÷1,036
	СКФ (+1 мл/мин)	-0,153	0,022	49,768	<0,001	0,858	0,822÷0,895
	диагноз (референтная гр. – гломерулонефрит (22%))			84,786	<0,001	1	
	интерстициальные (20%)	-0,449	0,122	13,549	<0,001	0,638	0,502÷0,811
	сосудистые болезни (11%)	-0,026	0,128	0,04	0,841	0,975	0,758÷1,253
	неизвестно и другие (24%)	0,217	0,101	4,627	0,031	1,242	1,019÷1,513
	системные болезни (7%)	0,516	0,139	13,852	<0,001	1,676	1,277÷2,199
	сахарный диабет (16%)	0,553	0,11	25,468	<0,001	1,738	1,402÷2,154

Таблица 7

Характеристики групп пациентов, разделенных по квинтилям исходной рСКФ

рСКФ на старте, мл/мин	<3,1	3,1-4,6	4,6-6,3	6,3-8,8	>8,8	различия, <i>p</i>
женщин, %	42,8%	43,6%	45,6%	40,6%	40,4%	0,47
возраст, лет	57±17	56±16	56±15	57±16	57±17	>0,9
сахарный диабет, %	19,2%	16,2%	15,1%	21,2%	19,0%	0,11
кальций общий, ммоль/л	2,27±0,33	2,34±0,30	2,32±0,29	2,35±0,45	2,33±0,30	>0,07
фосфаты, ммоль/л	1,58±0,33*	1,52±0,44*	1,38±0,35	1,31±0,36	1,34±0,23	
гемоглобин, г/л	72±14*	82±18*	88±19*	97±16	98±14	<0,001 для тренда
альбумин г/л	38±6*	40±4*	41±5	41±4	42±4	
коморбидность [#] , баллы	5,1±3,1*	6,1±2,8*	6,5±3,3*	7,4±3,6	8,1±3,4	<0,001 для тренда

* – $p < 0,05$ в сравнении с верхним квинтилем; [#] – по Чарлсон

начала ГД, риски летальности не превышают тех, которые характеризуют квинтили с более высокими СКФ (Таблица 6 – Модель 4).

Во всех рассмотренных моделях женский пол был связан с меньшими на 22-23% рисками смерти для ГД (для ПД – на 26%), наличие сахарного диабета увеличивало риски в 1,7-1,8 раза для ГД и в 2,3 раза для ПД. Каждый год увеличения возраста был связан с большим на 3-4% риском смерти для ГД и на 2% для ПД.

Описанные выше риски не изменились существенно при включении в модель основного диагноза в качестве категориальной величины. В сравнении с группой пациентов с гломерулонефритом (22% пациентов) группа с интерстициальными болезнями (20%) имела риск летальности на 36% ниже, а пациенты с системными заболеваниями (7%) и с сахарным диабетом (16%) – примерно в 1,7 раза выше (Таблица 6 – Модель 5).

Мы сопоставили характеристики пациентов, начавших лечение гемодиализом при разных уровнях рСКФ (разделенной по квинтилям) – Таблица 7. Группы не различались по возрасту, полу и доле сахарного диабета, а также по уровню кальциемии. Более высокая фосфатемия отмечалась в двух нижних квинтилях, ниже уровень гемоглобина – в трех нижних квинтилях, альбумина – в двух (по сравнению с верхним квинтилем). Индекс коморбидности (оцененный ретроспективно) равномерно снижался от верхнего квинтиля к нижнему.

В Таблице 8 представлены риски, связанные с отклонениями ключевых лабораторных параметров, характеризующих пациентов на старте диализа, от целевых значений. Анемия ($Hb < 100$ г/л) была связана с увеличением риска смерти на 39%, тенденция к снижению рисков для группы с $Hb > 120$ г/л не достигла статистической значимости. Уровень альбумина менее 38 г/л связан был с повышением риска на 38%; высокий, но не низкий уровень ферритина был связан с повышенными рисками, тогда как влияние исходного уровня СРБ на последующую выживаемость не достигло статистической значимости. Гиперкальциемия и гиперфосфатемия, но не гипокальциемия и гипофосфатемия были связаны с повышенными

(примерно на 60%) рисками смерти в ходе последующего лечения диализом. Сочетание гиперкальциемии с гиперфосфатемией повышало риски почти в 4 раза в сравнении с группой пациентов с уровнями кальция и фосфатов в целевом диапазоне. Информация об уровнях паратгормона перед началом диализа была ограниченной, и группа пациентов с имеющимися значениями ПТГ существенно отличалась от остальной группы по возрасту, уровню СКФ на старте диализа, доле экстренного начала и по ряду лабораторных показателей, включая уровни кальция и фосфатов, поэтому такая группа не могла представлять популяцию пациентов в регистре, и анализ связи выживаемости с исходным ПТГ не включен в данную публикацию. Данные по остальным лабораторным параметрам имелись в отношении 21% (для ферритина) ÷ 89% (для гемоглобина), и группы с имеющимися данными не отличались от группы остальных пациентов по возрасту, полу, исходной СКФ, доле экстренного начала диализа, структуре основного диагноза, а также по большинству лабораторных параметров, поэтому могли представлять всю популяцию регистра.

Обсуждение

В настоящей публикации анализ факторов риска проведен в отношении популяции пациентов, начавших диализ в 2009-2015 годах; аналогичные оценки опубликованы в 2015 году в отношении когорты пациентов со стартом диализа в 2007-2009 годах в крупной диализной сети в Европе [21], в 2011 году – когорты пациентов 2002-2004 годов в Великобритании [43], в 2009 году – в отношении пожилых пациентов во Франции [15], принятых на диализ в 2002-2006 гг.; наш анализ, таким образом, в большей степени соответствует условиям текущей реальной практики и выполнен на российской популяции пациентов.

Часто факторы риска анализируются для создания формул, предсказывающих вероятность смерти пациентов на диализе [19, 21], однако такие формулы несравненно чаще разрабатываются, чем

Таблица 8

Относительные риски, связанные с отклонением от целевых значений ключевых лабораторных параметров (полужирным шрифтом выделены статистически значимые факторы)

параметр	В	станд. ошибка В	стат. Вальда	значимость	Exp(B)	95,0% ДИ для Exp(B)
гемоглобин, n=2059 (референтный диапазон – 100-120 г/л)					1	
<100 г/л	0,331	0,143	5,3578	0,021	1,392	1,052÷1,843
>120 г/л	-0,113	0,071	2,533	0,111	0,893	0,777÷1,027
альбумин, n=934 (референтный диапазон >38 г/л)					1	
<38 г/л	0,321	0,101	10,101	0,001	1,379	1,131÷1,680
ферритин, n=482 (референтный диапазон 100÷500 мкг/л)					1	
<100 мкг/л	-0,103	0,061	2,8511	0,091	0,902	0,801÷1,017
>500 мкг/л	0,22	0,111	3,9283	0,047	1,246	1,002÷1,549
СРБ, n=511 (референтный диапазон <5 мкг/л)					1	
5-10 мкг/л	0,202	0,105	3,701	0,054	1,224	0,996÷1,504
>10 мкг/л	0,341	0,185	3,398	0,065	1,4064	0,979÷2,021
кальций, n=680 (референтная группа – 2,1÷2,5 ммоль/л),					1	
>2,5 ммоль/л	0,526	0,267	3,881	0,049	1,6922	1,003÷2,856
<2,1 ммоль/л	0,089	0,057	2,438	0,118	1,0931	0,978÷1,222
фосфаты, n=592 (референтная группа – 1,13÷1,78 ммоль/л)					1	
>1,78 ммоль/л	0,489	0,213	5,2706	0,022	1,6307	1,074÷2,476
<1,13 ммоль/л	0,009	0,113	0,0063	0,937	1,009	0,809÷1,259
кальций и фосфаты, n=588 (референтная группа – кальций и фосфаты – в целевых диапазонах (2,1÷2,5 и 1,13÷1,78 ммоль/л)					1	
кальций >2,5 и фосфаты >1,78 ммоль/л	1,381	0,443	9,718	0,002	3,979	1,670÷9,481

имплементируются^{iv}. Сами авторы подчеркивают, что популяционная формула, включающая предикторы летальности, не должна применяться к индивидуальному случаю [43]. По-видимому, в сравнении с предсказанием будущих рисков более ценным является выявление факторов, влияющих на твердые исходы лечения, в том числе и потенциально корректируемых факторов.

Многие оценки рисков акцентировались на немодифицируемых факторах [13,15, 26,46]: основной диагноз, коморбидность, возраст, пол, хотя и таким модели могут быть практически полезными, например, для принятия решения о начале диализа или отказе от него в пользу продолжения консервативной терапии: высшие баллы по простой шкале предсказывали 55% летальность в течение 6 месяцев [39], в другом популяционном исследовании пациенты в верхнем квинтиле шкалы рисков имели 60% летальность в сравнении с пациентами в нижнем квинтиле с 6% летальностью в течение трех лет [43]. В нашем исследовании наряду с немодифицируемыми

факторами мы анализировали факторы, коррекция которых отчасти доступна, или уровни которых ожидаемо меняются со временем, открывая возможность учитывать их при принятии тактики лечения (в частности, при определении времени старта диализа).

Как правило, при оценке факторов риска выделяют пациентов со сроками наблюдения более 3 месяцев, поскольку в более ранний период риски связаны с существенно иными факторами, чем в последующем лечении [27, 28, 46]. Основной анализ в нашей работе также построен на когорте пациентов со сроками наблюдения более 3 месяцев, поскольку состав пациентов и исходы лечения (включая восстановление функции почек) значимо отличались от остальных пациентов. Стабилизация летальности отмечалась только к концу третьего квартала (Рисунок 4), что близко к оценкам по базе данных крупной диализной сети – 7 месяцев [28] и данным канадского регистра [25].

Лишь небольшая часть исследований включала информацию по неплановому/экстренному старту диализа. Например, по данным французского почечного регистра ОР непланового начала составил 2,5 (95%ДИ 2,1÷3,1) при доле пациентов с таким началом в 35% [15]. В американской популяции доля пациентов, начавших диализ в связи с острым состоянием, составила 49% и не изменилась от 2000-2005 к 2005-2009 годам [30].

^{iv} Ramspec C., Voskamp P., Krediet R. et al. Prediction models for the mortality risk in chronic dialysis patients: a systematic review and independent external validation study. ERA-EDTA 53rd Congress, May 22, 2016.
<http://eraedta.conference2web.com/webcast/2016/2441>
 Accessed 11/09/2016

Возможно, важнейшим модифицируемым фактором являются сроки начала лечения, количественным выражением которых принимают скорость клубочковой фильтрации – чаще расчетную, чем измеренную. Лишь в небольшом числе исследований этот фактор не включался в анализ [15, 21, 43], как правило, из-за недоступности данных.

В анализе наблюдательных исследований по срокам начала диализа неизбежно присутствуют две предвзятости противоположного направления. С одной стороны, потенциально «преждевременное» принятие на диализ искусственно удлиняет продолжительность лечения (за счет начального периода времени, когда диализ, возможно, еще не является необходимым), что приводит к увеличению выживаемости, если рассчитывать ее с точки старта диализа («lead-time bias»). С другой стороны, стремление отодвинуть начало диализа к возможно более поздним стадиям терминальной ХПН приводит к формированию популяции «избранных» пациентов, *выживших* до падения функции почек к очень низкому уровню, создавая (за счет выбывания на предыдущих этапах более коморбидных пациентов) группу, имеющую более высокие шансы на выживаемость «survival bias». Стремление обойти обе предвзятости привело к появлению работ, где эффект «преждевременного» старта нивелируется анализом выживаемости от временной точки, когда СКФ составляла заведомо преддиализную величину, например, 20 мл/мин, а искусственное формирование «более здоровой» популяции компенсируется использованием модели с весовыми коэффициентами обратными вероятности начала диализа (inverse probability weighted model).

Такая вероятность (и, соответственно, весовой коэффициент) рассчитывается в отдельной модели логистической регрессии, описывающей логарифм шанса на начало диализа в конкретный интервал в зависимости от значительного числа факторов, способных на него влиять [34]. К сожалению, опубликованные к настоящему времени работы, в большей или меньшей степени учитывающие оба разнонаправленных влияния, не обладали достаточной статистической силой. Из 652 пациентов, прослеженных с уровня СКФ 20-30 мл/мин 146 начали диализ «рано» (СКФ > 10 мл/мин), 80 пациентов – «поздно» (СКФ < 10 мл/мин), а остальные ко времени окончания исследования не начали диализ. Относительный риск смерти при раннем начале в сравнении с поздним при отсчете срока наблюдения от времени снижения СКФ до 20 мл/мин и с учетом вероятности начала диализа на разных сроках составил 0,85 (95% ДИ 0,65-1,11) [16], таким образом, снижение риска на 15% при раннем старте не достигло статистической значимости в исследовании DEcIDE, равно как и в подобном анализе данных шведского регистра [34]. Кроме того, построение обратной траектории к СКФ в 20 мл/мин часто осуществляется на небольшом числе изменений (от трех) [16, 17], что нельзя признать достаточным [6,

45]. Существенно, что в исследовании DEcIDE в сравнении с ранним или поздним началом *наихудшую* выживаемость демонстрировала группа еще не начавших диализ при СКФ > 10 мл/мин [16].

Веским аргументом в выборе сроков начала диализа могли бы стать контролируемые исследования, но известно только одно рандомизированное испытание по оценке преимуществ начала диализа при более высокой СКФ – австралийское IDEAL [14]. Его результат был нейтральным: выживаемость в двух группах не различалась. Но в результате отклонений от протокола вместо запланированных групп с СКФ 10÷14 мл/мин и 5÷7 мл/мин, получены группы со средним СКФ 9 мл/мин и 7,2 мл/мин. Более того, 19% пациентов, рандомизированных в группу раннего старта, фактически начали диализ с СКФ ниже 10 мл/мин, а 76% (!) пациентов, рандомизированных в группу позднего старта, фактически начали диализ с СКФ выше 7 мл/мин [14]. СКФ в период набора пациентов в исследование рассчитывали по формуле Кокрофта-Голта, не считающейся адекватной, особенно – при ХБП5 и у лиц старшего возраста.

Мета-анализ 16 исследований, опубликованный в 2012 году [36], общим формальным результатом дал больший на 4% риск смерти в расчете на каждый мл/мин СКФ, однако результаты были противоречивы. Среди оценок риска имелась высокая гетерогенность (остаточный $I^2=97\%$), а в разных исследованиях границей позднего и раннего старта диализа служили величины от 3,3 мл/мин до 10,5 мл/мин. Кроме того, получены *меньшие* риски летальности при более высокой *измеренной* СКФ на старте диализа (OR=0,80; $p=0,003$) и, наоборот, *большие* риски – для более высокой *рассчитанной* СКФ (1,04; $p<0,001$). В большинстве исследований не учитывались предвзятости, связанные с ранним («lead-time bias») или поздним («survival bias») началом диализа.

После выделения сопоставленных групп (по 427 пациентов «раннего» и «позднего» старта) из популяции всех начавших диализ в 2008-2013 гг. в Корее выживаемость пациентов с исходной СКФ $5,5\pm 1,2$ и $10,4\pm 4,9$ мл/мин не различалась [26] (все пациенты были разделены по средней величине рСКФ 7,4 мл/мин. Однако в исходной группе «раннего» старта (640 пациентов) выше на 3,5 года был средний возраст, больше – доли диабета (на 12%) и мужчин (на 10%), чем в группе «позднего» старта (1051 пациент). Кроме того, достоверно ниже был уровень кальция, выше – фосфатов, что соответствовало большему уровню ПТГ (300 и 200 пг/мл). Вероятно, последними факторами в значительной мере объяснялась большая последующая летальность в группе «раннего» старта до сопоставления.

Эта работа ярко иллюстрирует возможность двух подходов к оценке выживаемости для «раннего» и «позднего» старта. При сравнении искусственно выделенных «сопоставленных» групп выживаемость

оказалась одинаковой, но для сопоставления в более многочисленной группе «позднего» старта автограм не удалось найти сопоставимую «пару» для трети(!) пациентов группы «раннего» старта, поскольку последние обладали менее благоприятными параметрами и без сопоставления дали более высокую летальность. Однако и таких пациентов необходимо принимать на диализ, и «ранний» старт для них может обладать, таким образом, лучшей перспективой. Тем более что до «позднего» старта они могут не дожить. В работе Tang SC et al. из 233 подходящих для ПД пациентов 151 осознанно согласился начать диализ при СКФ 10 мл/мин, а 68 – остались в «клинике низкой СКФ»; консервативный подход дал возможность отложить диализ на год для 22% пациентов, у 11% привел к летальному исходу и у 55% пациентов в среднем через 3,3 месяца потребовал экстренного ГД [38]. Ценность сохранения на 9 месяцев «свободы от диализа» у 22% пациентов *ценой* 11% летальности и начала диализа у половины пациентов экстренно представляется сомнительной. Аналогично, в исследовании IDEAL возможность отложить диализ в среднем на 5,6 месяца при более позднем старте следует сопоставить по значимости (ценности) со смертью 22 пациентов в период ожидания этого старта [14]. К сожалению, других подобных оценок в доступной литературе более мы не нашли.

Для анализируемой группы в модели множественной регрессии помимо возраста и пола и диагноза мы включили только уровень СКФ и экстренность начала диализа (Таблица 6), поскольку информация о других параметрах, характеризующих состояние пациента при начале диализа, в значительной ($n=2314$) неотобранной группе пациентов была собрана недостаточно полно (26-89% пациентов). Принято не включать параметр в общую модель, если доля пропущенных данных составляет более 20% [19, 43]. Анализ влияния этих параметров ограничен моделями с одной переменной (Таблица 8). Анемия, гипоальбуминемия, гиперкальциемия и гиперфосфатемия на старте диализа оказались значимыми факторами. Риски, связанные с повышенными уровнями СРБ, находились на границе статистической значимости, но уровни ферритина выше 500 мкг/мл, достоверно повышающие риски у не получавших, как правило, внутривенного железа пациентов объясняются, вероятно, состоянием хронического воспаления. Полученные оценки рисков близки к таковым в других исследованиях в отношении анемии (–7% на +10 г/л Hb [43], –13% на +10 г/л [37], +30% для Hb<100 г/л [21], неиспользование ЭПО [19]), гипоальбуминемии (+66% [21] или $\times 2,3$ раза [19] при альбумине <35 г/л, –11% [43] или –7% на +1 г/л альбумина [13]), кальциемии (+68% при кальциемии > 2,6 ммоль/л [21], $\times 2,8$ раза при кальциемии > 2,13 ммоль/л [19], +14% на 0,1 ммоль/л [43]).

В модели множественной регрессии с коррекцией по полу, возрасту и наличию сахарного диабета

в нашей группе пациентов на ГД (но не на ПД) большая на 1 мл/мин рСКФ (как непрерывная величина) была связана с меньшим на 16% риском смерти. При этом выделение квинтилей рСКФ указало на границу, далее которой снижение рСКФ как категориальной величины становилось связано со значимым увеличением рисков (Таблица 6, Модель 3) – ниже 6,3 мл/мин. При включении в модель фактора экстренности начала диализа эта величина опустилась до 4,6 мл/мин (Таблица 6, Модель 4): выживаемость пациентов при плановом начале диализа в нашем наблюдении не ухудшалась при старте диализа с рСКФ в диапазоне 4,6-6,3 мл/мин. В то же время, пациенты в нижних квинтилях рСКФ на старте диализа характеризовались наименьшей коморбидностью (Таблица 7), что нельзя не учитывать при выводе о возможности отложить диализ в диапазоне уровней рСКФ 4,6-6,3 мл/мин. В наблюдательном исследовании невозможно установить направленность причинно-следственной связи: проявилась ли предвзятость позднего начала («survival bias»), связанная с более ранним выбыванием коморбидных пациентов, или большинство коморбидных пациентов сознательно принималось на диализ на более ранних стадиях («lead-time bias»), и тогда в дополнительном анализе требуется оценить меру «преждевременности» взятия пациентов на диализ с учетом скорости снижения рСКФ в рамках ХБП5, для чего в настоящее время данных недостаточно [6]. Можно предположить, что для пациентов с низкой коморбидностью диализ может быть отложен до рСКФ 4,6 мл/мин, а при плановом создании сосудистого доступа – и несколько ниже, но пациентов с высокой коморбидностью диализ следует начинать при более высоких значениях рСКФ.

Значение сахарного диабета оценено в разных исследованиях в близкие к полученным нами (ОР 1,74-1,82 – Таблица 6) уровни риска: 1,5 (1,2-1,9) во Франции [15], 1,85 (1,04-3,23) в Великобритании [43], 1,43 (1,14-1,79) в европейской популяции крупной диализной сети [21], 1,67 (0,92-3,02) в Южной Африке [37]. Мы не разделяли пациентов с диабетической нефропатией в качестве основного диагноза и с сахарным диабетом в качестве сопутствующей патологии, поскольку известно, что выживаемость этих групп не различается [33].

В некоторых крупных исследованиях по регистровым, но не клинически собранным данным перитонеальный диализ связывают с более низкой выживаемостью [22, 24, 42]. В некоторых локальных исследованиях представлены аналогичные выводы: среди преимущественно сельских жителей провинции в ЮАР использование ПАПД вдвое повышало риски общей и инфекционной летальности [37]. В более современных работах оценки смещаются в пользу ПД [23, 41]. В нашем наблюдении пациенты, начавшие лечение с перитонеального диализа, имели преимущество в выживаемости, но только

при плановом начале. Практика работы отборочной комиссии городского нефрологического центра состоит в приоритетном предложении пациентам начать лечение с перитонеального диализа в случае планового начала, отсутствия противопоказаний и наличия условий для его проведения. При подобном подходе ПД оказывается не только клинически выгодным, но и экономически эффективным [11].

В сравнении с медленной прогрессией ХБП ($0 \div 5$ мл/мин/год) быстрое (>10 мл/мин/год) и умеренно быстрое ($5 \div 10$ мл/мин/год) снижение СКФ перед началом диализа было связано с повышенным риском общей (на 11% и 6%) и сердечно-сосудистой (на 13% и 11% соответственно) летальности в ретроспективной когорте 18 тысяч пациентов в США [35]. Ранее O'Hare et al. выделили 4 типичных траектории снижения СКФ в два года, предшествовавшие диализу; «катастрофическая» с быстрым (51 ± 30 мл/мин/год) снижением от значений выше 60 мл/мин имела наибольший риск смерти в первый, но не в последующий годы диализа [29]. Последний вариант может быть соотнесен с экстренным началом диализа, при котором мы также получили худшие результаты. При частоте преддиализных визитов не менее 6 в год риск развития выраженной анемии снижался на 30%, а шанс начать диализ на постоянном доступе повышался в 3,6 раза, шанс начать с ПД – вавое; в результате риск смерти в первые два года диализа снижался на 20% (99% ДИ 0,77-0,82) [20].

Преимуществом исследования являлось то, что данные собирались проспективно в неотобранной популяции с единственным критерием для исключения в рамках основного анализа – наблюдение менее трех месяцев, что обосновано с точки зрения гомогенности популяции [43]; в анализ включались только легко собираемые и рутинно используемые параметры, что делает выводы обоснованно распространяемыми на более широкую популяцию.

В пределах длительности наблюдения в регистре при анализе рисков мы не ограничили сроки исхода в отличие от большинства подобных исследований, поскольку долгосрочная выживаемость важнее выживаемости в ближайшем периоде, хотя и подвержена влиянию большего числа факторов. Во многих исследованиях из-за недоступности данных срок анализируемого наблюдения был ограничен 3-6 месяцами [13, 15] или 1-2 годами [19, 21, 31, 35], лишь в небольшом числе работ представлена трех- [26, 16, 43] пятилетняя [34] выживаемость.

Ограничением исследования стала неполнота сбора части информации, касающейся условий начала диализа, что ограничило число параметров, включенных в множественный регрессионный анализ; тем не менее, мы не использовали замещение пропущенных данных путем множественной импутации. В исследовании не исключены риски предвзятости, связанные с ранним (потенциально преждевременным) стартом диализа (lead-time bias), хотя они частично

компенсированы учетом экстренности начала диализа [29]. В исследовании низка вероятность рисков предвзятости, связанной с поздним началом диализа («естественный» отбор пациентов с меньшей коморбидностью – «survival bias»), поскольку на практике уровень СКФ служил единственным основанием для начала диализа лишь при уровнях менее 5 мл/мин, а в остальных случаях – дополнением к клиническо-лабораторной оценке – в соответствии с национальными рекомендациями по гемодиализу и перитонеальному диализу [7] и сложившейся международной практикой [44].

Выводы

Принятие решения о начале диализа следует основывать на клинических данных, скорости клубочковой фильтрации и коморбидности.

Пациенты с невысокой коморбидностью не демонстрируют больших рисков летальности, если отложить начало диализа до диапазона рСКФ 8,8-6,3 мл/мин.

Если у пациентов с СКФ $4,6 \div 6,3$ мл/мин и невысокой коморбидностью создаются условия для планового начала ГД, риски летальности не превышают тех, которые характеризуют квинтили с более высокими СКФ.

В группе ГД экстренное начало диализа незначительно повышает риски только в первые два года, после чего риски сравниваются. В группе ПД, напротив, экстренное начало диализа связано с повышением рисков к 2,5-3 годам лечения ПД.

Пациенты с высокой коморбидностью демонстрируют выживаемость, сопоставимую с другими группами при относительно раннем начале диализа.

Никто из авторов не имеет конфликтов интересов.

Литература

1. Бикбов Б.Т., Томилина Н.А. Факторы риска смерти больных, впервые начинающих лечение гемодиализом (по данным Регистра Российского диализного общества). Нефрология и диализ 2008. 10(1): 35-43.
Bikbov B.T., Tomilina N.A. Predictors of mortality among incident hemodialysis patients: a cohort study (data of Russian Registry of Renal Replacement Therapy). Nephrology and dialysis, 2008 Year; 10(1): 35-43
2. Бикбов Б.Т., Томилина Н.А. Заместительная терапия терминальной 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 Year; 17(3): 5-111

3. Бикбов Б.Т., Томила Н.А. Состав больных и показатели качества лечения на заместительной терапии терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации в 1998-2013 гг. Нефрология и диализ. 2016. 18(2): 98-164.

Bikbov B.T., Tomilina N.A. The contingent and treatment quality indicators in patients on replacement therapy of end stage renal disease in the Russian Federation in 1998-2013 years. Nephrology and dialysis, 2016 Year; 18(2): 98-164

4. Вишневецкий К.А., Герасимчук Р.П., Земченков А.Ю. Коррекция «сухого веса» у больных, получающих лечение программным гемодиализом, по результатам векторного анализа биоимпеданса. Нефрология. 2014. 18(2): 61-71.

Vishnevskiy K.A., Gerasimchuk R.P., Zemchenkov A.Yu. Korrekciya «sukhogo vesa» u bolnykh, poluchayushchikh lechenie programnym gemodializom, po rezul'tatam vektornogo analiza bioimpedansa. Nefrologiya. 2014. 18(2): 61-71.

5. Герасимчук Р.П., Новокионов К.Ю., Земченков А.Ю. Распространенность, течение и возможности коррекции вторичного гиперпаратиреоза у пациентов на диализе. Клиническая нефрология. 2015. 5-6: 48-59.

Gerasimchuk R.P., Novokshonov K.Yu., Zemchenkov A.Yu. Rasprostranennost, techenie i vozmozhnosti korrektsii vtorichnogo giperparatireoza u pacientov na dialize. Klinicheskaya nefrologiya. 2015. 5-6: 48-59.

6. Земченков А.Ю., Конакова И.Н. Темпы прогрессирования хронической болезни почек по данным Санкт-петербургского городского регистра ХБП. Нефрология и диализ. 2015. 17(1): 34-51.

Zemchenkov A.Yu., Konakova I.N. The chronic kidney disease progression rates according to St-Petersburg CKD register. Nephrology and dialysis, 2015 Year; 17(1): 34-51

7. Клинические рекомендации по лечению пациентов с хронической болезнью почек 5 стадии (ХБП 5) методами гемодиализа и гемодиализа. Нефрология и диализ. 2017. в печати.

Klinicheskie rekomendatsii po lecheniyu pacientov s khronicheskoy boleznyu pochek 5 stadii (KhBP 5) metodami gemodializa i gemo-dializatsii. Nefrologiya i dializ. 2017. v pechati.

8. Сабодаш А.Б., Салихова К.А., Земченков Г.А. и соавт. Динамика артериальной гипертензии и выживаемость у пациентов на гемодиализе. Нефрология и Диализ. 2016. 18(4): 416-430.

Sabodash A.B., Salikhova K.A., Zemchenkov G.A. et al. Sudden death and interval QTc in hemodialysis patients. Нефрология и диализ, 2016 Year; 18(4): 394-403

9. Bae M.N., Kim S.H., Kim Y.O. et al. Association of Erythropoietin-Stimulating Agent Responsiveness with Mortality in Hemodialysis and Peritoneal Dialysis Patients. PLoS One. 2015. 10(11): e0143348. doi: 10.1371/journal.pone.0143348. eCollection 2015.

10. Bikbov B., Bieber B., Andrusev A. et al. Hemodialysis practice patterns in the Russia Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS), with international comparisons. Hemodial Int. 2016. doi: 10.1111/hdi.12503. [Epub ahead of print]

11. Chang Y.T., Hwang J.S., Hung S.Y. et al. Cost-effectiveness of hemodialysis and peritoneal dialysis: A national cohort study with 14 years follow-up and matched for comorbidities and

propensity score. Sci Rep. 2016. 6: 30266. doi:10.1038/srep30266.

12. Charlson M.E., Pompei P., Ales K.L., MacKenzie C.R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chronic Dis. 1987. 40(5): 373-383.

13. Cohen L.M., Ruthazer R., Moss A.H., Germain M.J. Predicting six-month mortality for patients who are on maintenance hemodialysis. Clin J Am Soc Nephrol. 2010. 5(1): 72-9. doi: 10.2215/CJN.03860609.

14. Cooper B.A., Branley P., Bulfone L. et al. A randomized, controlled trial of early versus late initiation of dialysis. N Engl J Med. 2010. 363(7): 609-19. doi: 10.1056/NEJMoa1000552.

15. Couchoud C., Labeaume M., Moranne O. et al. A clinical score to predict 6-month prognosis in elderly patients starting dialysis for end-stage renal disease. Nephrol Dial Transplant. 2009. 24(5): 1553-61. doi: 10.1093/ndt/gfn698.

16. Crews D.C., Scialla J.J., Boulware L.E. et al. Comparative effectiveness of early versus conventional timing of dialysis initiation in advanced CKD. Am J Kidney Dis. 2014. 63(5): 806-15. doi:10.1053/j.ajkd.2013.12.010.

17. Davis T.M., Chubb S.A., Davis W.A. The relationship between estimated glomerular filtration rate trajectory and all-cause mortality in type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. Eur J Endocrinol. 2016. 175(4): 273-85. doi:10.1530/EJE-16-0327.

18. de Roij van Zijdevijn C.L., ter Wee P.M., Chapdelaine I. et al. A Comparison of 8 Nutrition-Related Tests to Predict Mortality in Hemodialysis Patients. J Ren Nutr. 2015. 25(5): 412-9. doi: 10.1053/j.jrn.2015.02.005.

19. Doi T., Yamamoto S., Morinaga T. et al. Risk Score to Predict 1-Year Mortality after Haemodialysis Initiation in Patients with Stage 5 Chronic Kidney Disease under Predialysis Nephrology Care. PLoS One. 2015. 10(6): e0129180. doi: 10.1371/journal.pone.0129180. eCollection 2015.

20. Fischer M.J., Stroupe K.T., Kaufman J.S. et al. Predialysis nephrology care and dialysis-related health outcomes among older adults initiating dialysis. BMC Nephrol. 2016. 17(1): 103. doi: 10.1186/s12882-016-0324-5.

21. Floege J., Gillespie I.A., Kronenberg F. et al. Development and validation of a predictive mortality risk score from a European hemodialysis cohort. Kidney Int. 2015. 87(5):996-1008. doi: 10.1038/ki.2014.419.

22. Han S.S., Park J.Y., Kanget S. et al. Dialysis Modality and Mortality in the Elderly: A MetaAnalysis. Clin J Am Soc Nephrol. 2015. 10(6): 983-993. doi: 10.2215/CJN.05160514

23. Heaf J.G., Webb J.S. Relative survival of peritoneal dialysis and haemodialysis patients: Effect of cohort and mode of dialysis initiation. PLoS ONE. 2014. 9(3): e09119. doi: 10.1371/journal.pone.0090119. eCollection 2014.

24. Jaar B.G., Coresh J., Plantinga L.C. et al. Comparing the risk for death with peritoneal dialysis and hemodialysis in a national cohort of patients with chronic kidney disease. Ann Intern Med. 2005. 143(3): 174-183.

25. Jain A.K., Sontrop J.M., Perl J. et al. Timing of peritoneal dialysis initiation and mortality: analysis of the Canadian Organ Replacement Registry. Am J Kidney Dis. 2014. 63(5): 798-805. doi: 10.1053/j.ajkd.2013.10.054.

26. Lee J., An J.N., Hwang J.H. et al. Effect of dialysis initiation timing on clinical outcomes: a propensity-matched analysis

- of a prospective cohort study in Korea. PLoS One. 2014. 9(8): e105532. doi: 10.1371/journal.pone.0105532. eCollection 2014.
27. Lin X., Huang R., Wu H. *et al.* Patient characteristics and risk factors of early and late death in incident peritoneal dialysis patients. Sci Rep. 2016. 6:32359. doi: 10.1038/srep32359.
 28. Lukowsky L.R., Kheifets L., Arab, O.A. *et al.* Patterns and Predictors of Early Mortality in Incident Hemodialysis Patients: New Insights. Am J Nephrol. 2012. 35(6): 548-58. doi: 10.1159/000338673.
 29. O'Hare A.M., Batten A., Burrows N.R. *et al.* Trajectories of kidney function decline in the 2 years before initiation of long-term dialysis. Am J Kidney Dis. 2012. 59(4): 513-22. doi: 10.1053/j.ajkd.2011.11.044.
 30. O'Hare A.M., Wong S.P., Yu M.K. *et al.* Trends in the Timing and Clinical Context of Maintenance Dialysis Initiation. J Am Soc Nephrol. 2015. 26(8): 1975-81. doi: 10.1681/ASN.2013050531.
 31. Peters S.A., Bots M.L., Canaud B. *et al.* Haemodiafiltration and mortality in end-stage kidney disease patients: a pooled individual participant data analysis from four randomized controlled trials. Nephrol Dial Transplant. 2016. 31(6): 978-84. doi: 10.1093/ndt/gfv349.
 32. Rivara M.B., Adams S.V., Kuttykrishnan S. Extended-hours hemodialysis is associated with lower mortality risk in patients with end-stage renal disease. Kidney Int. 2016. doi: 10.1016/j.kint.2016.06.028. [Epub ahead of print].
 33. Schroyen M.A., Dekkers O.M., Grootendorst D.C. *et al.* Survival in dialysis patients is not different between patients with diabetes as primary renal disease and patients with diabetes as a co-morbid condition. BMC Nephrol. 2011. 12: 69 doi: 10.1186/1471-2369-12-69.
 34. Sjolander A., Nyren O., Bellocco R., Evans M. Comparing different strategies for timing of dialysis initiation through inverse probability weighting. Am J Epidemiol. 2011. 174(10): 1204-1210.
 35. Sumida K., Molnar M.Z., Potukuchi P.K. *et al.* Association of slopes of estimated glomerular filtration rate with post-End-Stage Renal Disease mortality in patients with advanced chronic kidney disease transitioning to dialysis. Mayo Clin Proc. 2016. 91(2): 196-207. doi: 10.1016/j.mayocp.2015.10.026.
 36. 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.
 37. Tamayo Isla R.A., Ameih OI, Mapiye D *et al.* Predictors of Mortality among Predominantly Rural-Dwelling End-Stage Renal Disease Patients on Chronic Dialysis Therapies in Limpopo, South Africa. PLoS One. 2016. 11(6): e0156642. doi: 10.1371/journal.pone.0156642. eCollection 2016.
 38. Tang S.C., Ho Y.W., Tang A.W. *et al.* Delaying initiation of dialysis till symptomatic uraemia—is it too late? Nephrol Dial Transplant. 2007. 22(7): 1926-32.
 39. Thamer M., Kaufman J.S., Zhang Y. *et al.* Predicting early death among elderly dialysis patients: development and validation of a risk score to assist shared decision making for dialysis initiation. Am J Kidney Dis. 2015. 66(6): 1024-32. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.05.014.
 40. United States Renal Data System. 2014 USRDS annual data report. An overview of the epidemiology of kidney disease in the United States. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD. 2014.
 41. Van de Luitgaarden M.W., Noordzij M., Stel V.S. *et al.* Effects of comorbid and demographic factors on dialysis modality choice and related patient survival in Europe. Nephrol Dial Transplant. 2011. 26(9): 2940-2947.
 42. Vonesh E.F., Snyder J.J., Foley R.N., Collins A.J. Mortality studies comparing peritoneal dialysis and hemodialysis: what do they tell us? Kidney Int Suppl. 2006. Nov (103): S3-11.
 43. Wagner M., Ansell D., Kent D.M. *et al.* Predicting mortality in incident dialysis patients: an analysis of the United Kingdom Renal Registry. Am J Kidney Dis. 2011. 57(6): 894-902. doi: 10.1053/j.ajkd.2010.12.023.
 44. Wong S.P. *et al.* Timing of initiation of maintenance dialysis: A qualitative analysis of the electronic medical records of a national cohort of patients from the department of veterans affairs. JAMA Intern Med. 2016. 176(2): 228-35.
 45. Xie Y., Bowe B., Xian H. *et al.* Estimated GFR trajectories of people entering CKD Stage 4 and subsequent kidney disease outcomes and mortality. Am J Kidney Dis. 2016. 68(2): 219-28. doi: 10.1053/j.ajkd.2016.02.039.
 46. Yazawa M., Kido R., Ohira S. *et al.* Early mortality was highly and strongly associated with functional status in incident Japanese hemodialysis patients: A cohort study of the large national dialysis registry. PLoS One. 2016. 11(6): e0156951. doi: 10.1371/journal.pone.0156951. eCollection 2016.

Дата получения статьи: 11.12.2016

Дата принятия к печати: 28.02.2017