

В.А. Добронравов, А.В. Карунная

Прогностическое значение оптимального начала диализа (мета-анализ наблюдательных исследований Рабочей Группы Ассоциации нефрологов по подготовке клинических рекомендаций «Хроническая болезнь почек»)

Научно-исследовательский институт нефрологии, кафедра пропедевтики внутренних болезней с клиникой, Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Добронравов В.А., профессор, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корпус 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова. Тел.: +7(812)338-69-01; E-mail: dobronravov@nephrolog.ru. ORCID: 0000-0002-7179-5520

Введение

Применение при хронической болезни почек (ХБП) 5 стадии заместительной почечной терапии (ЗПТ) – гемодиализа (ГД) и перитонеального диализа (ПД) – относится к современным, сохраняющим жизнь лечебным технологиям. Вместе с тем, существенного прогресса в улучшении продолжительности жизни у пациентов за последние декады не достигнуто, а 5-летняя кумулятивная выживаемость (в среднем, около 50%) остается сопоставимой с таковой при прогрессирующих неоплазмах [1-4]. В этой связи, важными представляются исследования модифицируемых факторов, которые могут существенно влиять на пациент-ориентированные исходы ХБП, включая смертность.

В частности, известен ряд факторов, которые имеют непосредственное отношение к вариантам начала ЗПТ и ассоциированы с неблагоприятным отдаленным прогнозом. Ряд наблюдений позволяет предположить, что сочетание ряда условий может быть оптимальным для начала ЗПТ. Во-первых, существенным для получения максимальной или оптимальной пользы от ЗПТ является своевременное наблюдение нефролога для подготовки к началу диализа. Позднее направление к специалисту до начала ЗПТ было ассоциировано с 2-кратным повышением риска смерти по сравнению со своевременным наблюдением нефролога [5]. Во-вторых, известно, что в случаях запоздалого обращения к нефрологу чаще используют временные катетеры для экстренного диализа, что является отдельным фактором снижения выживаемости [6-8], а также реже используют ПД и трансплантацию в качестве стартового метода. В-третьих, с клинической точки зрения, очевидны резко возрастающие риски летальных исходов, связанных с экстренным, незапланированным началом ЗПТ в условиях тяжелой уремии. В-четвертых, следует принимать во внимание тяжелое бремя ХБП как следствие высоких социальных и экономических затрат на ЗПТ, существенно возрастающих при несвоевременном начале диализа с осложнениями уремии в условиях стационара [9].

На основании этих наблюдений мы предположили, что 1) существуют определенные условия, которые являются оптимальными для старта диализа и которым могут быть отнесены следующие: достаточно длительное и регулярное наблюдение нефролога, предшествующее ЗПТ; начало диализа с готовым для

использования постоянным доступом; начало диализа у пациентов без существенных осложнений уремии в амбулаторных или плановых стационарных условиях, не требующих ургентной терапии. Мы также предположили, что эти условия связаны со смертностью пациентов после начала ЗПТ. Поскольку систематических исследований в этой области до настоящего времени представлено не было, для проверки этой гипотезы был выполнен представляемый мета-анализ (МА).

Библиографический поиск и коллекция данных для анализа

Мы провели систематический поиск исследований, в которых изучали общую смертность (от всех причин) пациентов, **соответствующих или несоответствующих predetermined условиям** «оптимального» старта ЗПТ: запланированное vs незапланированное начало, начало ЗПТ на постоянном доступе vs временном, с предшествующим наблюдением нефролога vs без такового. Незапланированный диализ определяли как любой случай неожиданного начала диализа, независимо от местоположения или предыдущего статуса направления к нефрологу. Термины, которые считали синонимами незапланированного диализа, были: незапрограммированный, срочный и неотложный. Стратегия поиска включала заголовки MESH «хроническая почечная недостаточность» «ХБП» или «диализ» ("kidney failure, chronic", "kidney disease, chronic" or "dialysis"). Эти заголовки были объединены с не относящимися к MESH заголовками «запланированные», или «незапланированные», или «срочные», или «незапланированные», или «незапрограммированные» ("planned" or "unplanned" or "emergent" or "unscheduled" or "non-programmed or "urgent") и заголовком MESH «факторы времени» ("time factors"), а также "dialysis access", "arteriovenous fistula", "dialysis catheters", "nephrologist referral". С момента создания до июня 2020 года использовали базы данных MEDLINE и EMBASE. Отобранные публикации были далее подвергнуты анализу двух экспертов. В результате систематического поиска, последующего анализа и отбора из 1258 публикаций в МА были включены 8, после исключения нерелевантных исследований, дублирующихся исследований, а также исследований, несоответствующих следующим критериям включения: наличия детальных характеристик исследования, включая полный список литературы, размер выборки, характеристики популяции и сроки последующего наблюдения; наличие сведений о числе выживших и умерших в группах с разным состоянием исследуемого фактора; числа наблюдений не менее 300.

Статистические подходы

Мы определили воздействие как соответствие predetermined условиям оптимального начала ЗПТ и проводили сравнение исходов в группах пациентов, соответствующих и несоответствующих вышеприведенным условиям.

Для каждого из исследований, включенных в МА, и для объединенной популяции пациентов были определены относительные риски (ОР) наступления фатального исхода в сравниваемых группах с применением 2x2 таблиц с расчетом 95% доверительного интервала (95% ДИ) [10] и значения P [11]. При этом, стандартное нормальное отклонение (z-значение) рассчитывали как $\ln(OR) / SE \{\ln$

(OP)), а значение P – область нормального распределения, выходящая за пределы $\pm z$.

Был проведен расчет «числа, необходимого для лечения» (Number Needed to Treat (NNT)) - числа пациентов, которым нужно начать лечение в плановых (оптимальных) условиях (vs с неплановым началом), для достижения положительного эффекта (т.е. чтобы один дополнительный пациент избежал фатального исхода после начала ЗПТ) [12].

Результаты и обсуждение

В МА были включены 8 проспективных или ретроспективных когортных исследований [13-20] с общим числом инцидентных пациентов – 22755, из них 13680 – с плановым началом диализа (табл. 1). В одном исследовании могли быть изучены один или несколько факторов одновременно. В 3 публикациях критерием планового (оптимального) начала ЗПТ был готовый к использованию доступ для ГД или ПД [16,17,20], в 3 – отсутствие необходимости срочного начала ЗПТ из-за жизнеугрожающих осложнений прогрессирующей уремии [15,18,19]; в 2 – учитывали предшествующее наблюдение нефролога [13,14]. В одном исследовании (наиболее представительном) был использован композитный критерий оптимального начала ЗПТ, включавший: как минимум, 6-месячное наблюдение нефролога, наличие действующего доступа для диализа, отсутствие необходимости срочного начала ЗПТ вследствие осложнений уремии, а также совпадение вида диализа при его старте и спустя 3 месяца [14] (табл. 1).

Таблица 1. Основные характеристики исследований, включенных в мета-анализ

Исследование, год, страна	N (P/U), дизайн	Срок наблюдения	Критерии групп сравнения, использованные в МА
Mendelssohn DC et al., 2011, Канада [13]	339 (134/205), проспективное	6 месяцев	Группа оптимального начала ЗПТ (соблюдение всех критериев): <ol style="list-style-type: none"> 1. в амбулаторных условиях; 2. с заранее сформированным и готовым к использованию постоянным доступом: для ГД – АВФ или АВГ, для ПД – катетер для ПД; 3. предшествующее наблюдение врачом-нефрологом >12 мес. Группа сравнения – несоблюдение ≥ 1 критерия.
Caro Martínez A et al., 2019, Испания (Андалусия) [14]	10692 (5755/4937), ретроспективное	Группа оптимального начала ЗПТ – медиана 7,79 лет, группа сравнения – 4,85 лет.	Группа оптимального начала ЗПТ (соблюдение всех критериев): <ol style="list-style-type: none"> 1. в плановом порядке с заранее сформированным и готовым к использованию постоянным доступом; 2. совпадение первого метода ЗПТ и зарегистрированного через 90 дней; 3. предшествующее наблюдение врачом-нефрологом ≥ 6 мес. Группа сравнения – несоблюдение ≥ 1 критерия.
Couchoud C et al., 2007, Франция [15]	2879 (1745/1134), проспективное	2 года	Группа планового начала ЗПТ – все случаи, за исключением экстренного начала гемодиализа. Группа сравнения – экстренное начало ЗПТ –

			проведение первого сеанса гемодиализа по жизненным показаниям в связи с осложнениями ТПН в течение 24 часов от госпитализации пациента в стационар.
Gorriz JL et al., 2002, Испания [16]	362 (186/176), ретроспективное	Медиана – 21 месяц	Группа планового начала ЗПТ – начало ЗПТ с заранее сформированным постоянным доступом, готовым к использованию. Группа сравнения – отсутствие заранее сформированного доступа или неготовность доступа к началу использования.
Metcalfe W et al., 2000, Шотландия [17]	356 (227/129), проспективное	3 месяца	Группа планового начала ЗПТ – начало ЗПТ с заранее сформированным доступом, готовым к использованию. Группа сравнения – отсутствие заранее сформированного доступа или неготовность доступа к началу использования.
Descamps C et al., 2011, Франция [18]	495 (328/167), проспективное	>1 года	Группа планового начала ЗПТ (соблюдение всех критериев): любое начало ЗПТ, за исключением случаев экстренного начала гемодиализа. Группа сравнения – экстренное начало ЗПТ – проведение первого сеанса гемодиализа по жизненным показаниям в связи с осложнениями ТПН.
Michel A et al., 2018, Франция [19]	7094 (5024/2070), проспективное	3 года	Группа планового начала ЗПТ – все случаи, за исключением экстренного начала гемодиализа. Группа сравнения – экстренное начало ЗПТ – проведение первого сеанса гемодиализа по жизненным показаниям в связи с осложнениями ТПН в течение 24 часов от осмотра врача-нефролога.
Lorenzo V et al., 2004, Испания [20]	538 (281/257), проспективное	5 лет	1) Группа планового начала ЗПТ – наблюдение нефролога >3 месяцев vs Группа сравнения – наблюдение нефролога <3 месяцев. 2) Наличие постоянного доступа vs центральный катетер.

Примечание: N – общее число участников исследования; P – группа оптимального (планового) начала ЗПТ, число участников; U – группа сравнения, число участников; АВФ – артерио-венозная фистула; АВГ – артерио-венозный графт (АВФ, сформированная с помощью сосудистого протеза).

Для всех исследований продемонстрировано достоверное увеличение риска смертельного исхода для случаев, не удовлетворявших критериям оптимального начала диализа. Смертность от всех причин среди пациентов с незапланированным стартом диализа составила 46,6% vs 34,4% – при запланированном.

В объединенной когорте ОР наступления фатального исхода увеличивался, в среднем, на 35,1 % (95% ДИ 30,8%-39,4%, $p < 0,0001$) (рис. 1).

Расчет NNT показал, что для предупреждения одного смертельного исхода необходимо начать диализ в плановом режиме у 8 пациентов (95% ДИ 7-9).

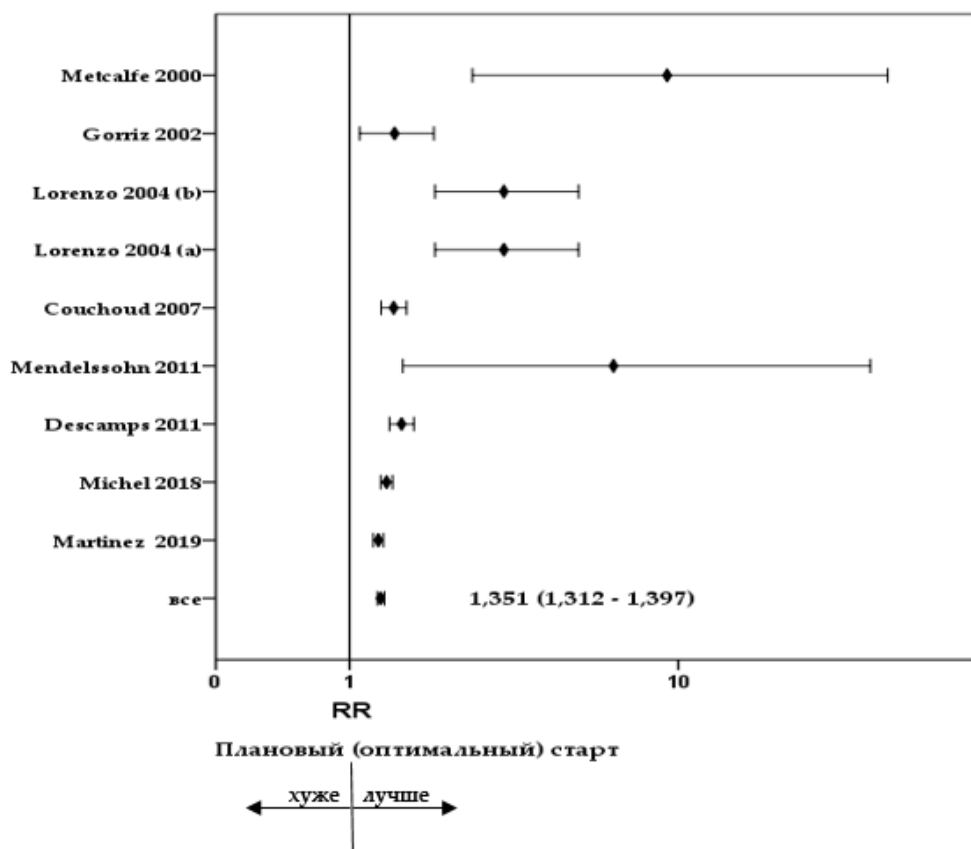


Рисунок 1. Относительный риск (RR) наступления фатального исхода при плановом (оптимальном) и незапланированном (субоптимальном) начале диализа (а – для планового vs ургентного начала; b – для артерио-венозной фистулы vs катетера).

Таким образом, данные МА определенно указывают на то, что использованные в анализируемых исследованиях критерии планового/незапланированного старта диализа связаны с отдаленной смертностью пациентов на диализе. Очевидно, что эти разные критерии следует использовать одновременно для более точного определения «оптимальности» начала ЗПТ. Такое определение представляется более точным и интегральным в сравнении с разными определениями «запланированного» старта диализа и, вероятно, имеющим более четкое прогностическое значение, что подтверждается данными Caro Martínez A и соавт. [14], включенными в этот МА. Как и другие исследователи [13,14] мы считаем, что для практического применения стратегий снижения частоты несвоевременного диализа и оценки их эффективности требуется более последовательное определение. В этом плане, термин «субоптимальный старт» следует применять в отношении пациентов, начинающих лечение диализом в условиях стационара из-за поздних осложнений дисфункции почек и/или без функционирующего постоянного доступа и/или не начинающих с метода диализа по своему выбору. Напротив, «оптимальный старт» следует определять в случаях сочетания следующих условий: начала диализа по заранее сделанному с участием пациента выбору, в амбулаторных условиях, без жизнеугрожающих осложнений, со зрелым доступом для ПД или ГД. Мы считаем, что это простое и точное

определение может быть легко акцептировано в клинической и исследовательской практике и стать важным инструментом контроля неблагоприятных исходов.

По данным МА [5] своевременное направление к нефрологу является важным фактором, связанным со смертностью и подготовкой к ЗПТ, однако не гарантирует оптимального начала последней. Однако даже в исследованиях, включающих только пациентов, наблюдавшихся нефрологом, субоптимальное начало диализа было нередким и было связано с исходно более выраженными метаболическими нарушениями, увеличением госпитализации и смертности, более низким качеством жизни [17,20,21,22]. Очевидные причины субоптимального начала диализа, несмотря на наблюдение нефролога включают: а) острое повреждение почек на фоне ХБП; б) нерешительность и некомплайнс пациента, часто связанные с недостаточной информированностью о болезни; в) дефицит хирургических ресурсов в отношении формирования доступа; г) неоптимальное лечение и диагностику; д) дефицит ресурсов диализа. Анализ, выявление таких факторов и практические действия по их преодолению являются крайне важными аспектами правильной организации нефрологической службы. Центральное значение имеет регулярность контроля клинических параметров, функции почек и нутритивного статуса. Одна из проблем заключается в том, что частота исследований точно не может быть определена, поскольку она зависит от факторов риска, проводимого лечения и темпов прогрессии ХБП и должна быть персонафицирована в каждом случае, как и подходы к терапии.

Основная пропорция случаев в данном МА относилась к ГД, что является одним из ограничений исследования. Вместе с тем, известны другие МА, главным образом, касающиеся популяции пациентов на ПД [23,24]. В этих исследованиях также продемонстрировано неблагоприятное прогностическое значение незапланированного начала ПД в отношении более чем 2-кратного повышения рисков смерти и технических осложнений процедуры.

В целом, субоптимальное начало диализа в равной степени касается ухудшения прогноза пациентов, начинающих с ПД и с ГД [25].

В нескольких крупных МА, отчетливо продемонстрированы неблагоприятные прогностические эффекты (включая выживаемость) начала ГД с использованием в качестве сосудистого доступа центральных катетеров в сравнении с АВ-фистулой или графтом [6-8]. Можно предполагать, что значительная часть больных, начинающих ГД на временном центральном катетере, была бы классифицирована как «субоптимальный» старт диализа. Большинство исследований, вошедших в эти МА, не были использованы нами, поскольку в них применение того или иного типа доступа для начала ГД не было предопределено как критерий «оптимальности» начала ЗПТ. Вместе с тем, результаты этих исследований [6-8] следует расценивать как косвенное подтверждение описываемой здесь концепции «оптимального» начала диализа.

Заключение

В проведенном МА продемонстрирована связь критериев оптимального начала диализа с выживаемостью. Соблюдение этих критериев в широкой

клинической практике может быть эффективным инструментом улучшения пациент-ориентированных исходов на диализе.

Библиографический список

1. Kramer A, Boenink R, Noordzij M et al. The ERA-EDTA Registry Annual Report 2017: a summary. *Clin Kidney J* 2020;13(4):693-709. doi: 10.1093/ckj/sfaa048
2. Kramer A, Pippias M, Noordzij M et al. The European Renal Association - European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) Registry Annual Report 2016: a summary. *Clin Kidney J* 2019;12(5):702-720. doi: 10.1093/ckj/sfz011
3. Бикбов БТ, Томилина НА. Состояние заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998-2007 гг (Аналитический отчет по данным Российского регистра заместительной почечной терапии). *Нефрология и диализ* 2009;11(3):144-233
4. Томилина НА, Андрусев АМ, Перегудова НГ, Шинкарев МБ. Заместительная терапия терминальной хронической почечной недостаточности. Отчет по данным Общероссийского Регистра заместительной почечной терапии Российского диализного общества. Часть первая. *Нефрология и диализ* 2017;19(4, приложение):1-95
5. Chan MR, Dall AT, Fletcher KE et al. Outcomes in patients with chronic kidney disease referred late to nephrologists: a meta-analysis. *Am J Med* 2007;120(12):1063-1070. doi: 10.1016/j.amjmed.2007.04.024
6. Ravani P, Palmer SC, Oliver MJ et al. Associations between hemodialysis access type and clinical outcomes: a systematic review. *J Am Soc Nephrol* 2013;24(3):465-73. doi: 10.1681/ASN.2012070643
7. Almasri J, Alsawas M, Mainou M et al. Outcomes of vascular access for hemodialysis: A systematic review and meta-analysis. *J Vasc Surg* 2016;64(1):236-43. doi: 10.1016/j.jvs.2016.01.053
8. Song YH, Cai GY, Xiao YF, Chen XM. Risk factors for mortality in elderly haemodialysis patients: a systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol* 2020;21(1):377. doi: 10.1186/s12882-020-02026-x
9. McLaughlin K, Manns B, Culleton B et al. An economic evaluation of early versus late referral of patients with progressive renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2001;38(5):1122-8. doi: 10.1053/ajkd.2001.28619
10. Daly LE. Confidence limits made easy: interval estimation using a substitution method. *American Journal of Epidemiology* 1998;147(8):783-90. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a009523
11. Sheskin DJ. Handbook of parametric and nonparametric statistical procedures. 3rd ed. Boca Raton: Chapman & Hall /CRC (2004)
12. Altman DG. Confidence intervals for the number needed to treat. *BMJ* 1998;317(7168):1309-12. doi: 10.1136/bmj.317.7168.1309
13. Mendelssohn DC, Curtis B, Yeates K et al. Suboptimal initiation of dialysis with and without early referral to a nephrologist. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26(9):2959-65. doi: 10.1093/ndt/gfq843

14. Caro Martínez A, Olry de Labry Lima A et al. Optimal start in dialysis shows increased survival in patients with chronic kidney disease. *PLoS One* 2019;14(7):e0219037. doi: 10.1371/journal.pone.0219037
15. Couchoud C, Moranne O, Frimat L et al. Associations between comorbidities, treatment choice and outcome in the elderly with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22(11):3246-3254. doi: 10.1093/ndt/gfm400
16. Gorriz JL, Sancho A, Pallardo LM et al. Prognostic significance of programmed dialysis in patients who initiate renal substitutive treatment. Multicenter study in Spain. *Nefrologia* 2002;22(1):49-59
17. Metcalfe W, Khan IH, Prescott GJ et al. Can we improve early mortality in patients receiving renal replacement therapy? *Kidney Int* 2000;57(6):2539-2545. doi: 10.1046/j.1523-1755.2000.00113.x
18. Descamps C, Labeeuw M, Trollet P et al. Confounding factors for early death in incident end-stage renal disease patients: Role of emergency dialysis start. *Hemodial Int* 2011;15(1):23-9. doi: 10.1111/j.1542-4758.2010.00513.x
19. Michel A, Pladys A, Bayat S et al. Deleterious effects of dialysis emergency start, insights from the French REIN registry. *BMC Nephrol* 2018;19(1):233. doi: 10.1186/s12882-018-1036-9
20. Lorenzo V, Martn M, Rufino M et al. Predialysis nephrologic care and a functioning arteriovenous fistula at entry are associated with better survival in incident hemodialysis patients: an observational cohort study. *Am J Kidney Dis* 2004;43(6):999-1007. doi: 10.1053/j.ajkd.2004.02.012
21. Levin A, Mendelssohn DC. Care & Referral of Adult Patients with Reduced. Kidney Function. *Position paper from the Canadian Society of Nephrology*. 2006. <http://www.csnsn.ca/local/files/CSN-Documents/CSN%20Postion%20Paper%20Sept2006.pdf>
22. Caskey FJ, Wordsworth S, Ben T et al. Early referral and planned initiation of dialysis: what impact on quality of life? *Nephrol Dial Transplant* 2003;18(7):1330-1338. doi: 10.1093/ndt/gfg156
23. Yin Y, Cao Y, Yuan L. Outcome and Safety of Unplanned-Start Peritoneal Dialysis according to Break-In Periods: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Blood Purif* 2021;50(2):161-173. doi: 10.1159/000510550
24. Htay H, Johnson DW, Craig JC et al. Urgent-start peritoneal dialysis versus conventional-start peritoneal dialysis for people with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;12:CD012913. doi: 10.1002/14651858.CD012913.pub2
25. Htay H, Johnson DW, Craig JC et al. Urgent-start peritoneal dialysis versus haemodialysis for people with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2021;1:CD012899. doi: 10.1002/14651858.CD012899.pub2

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения об авторах:

Проф. Добронравов Владимир Александрович, д-р мед. наук
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, дом 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, заместитель директора научно-исследовательского института нефрологии по научной работе, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней с клиникой. Тел.: +7(812)338-69-01; E-mail: dobronravov@nephrolog.ru. ORCID: 0000-0002-7179-5520

Карунная Анна Викторовна, врач-нефролог
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, дом 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, научно-исследовательский институт нефрологии, врач-нефролог отделения хронического гемодиализа, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней с клиникой. Тел.: +7(812)338-69-14; E-mail: a.v.karunnaya@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-0758-8137