

© А.Б.Сабодаш, Н.С.Казанцева, А.Ю.Земченков, К.А.Салихова, О.В.Макарова, Г.А.Земченков, В.В.Скатерникова, А.В.Банишевская, 2016
УДК [616.12 – 008.331.1 + 616.61 – 008.64 – 085.38] – 036.82

*А.Б. Сабодаш^{1,2}, Н.С. Казанцева², А.Ю. Земченков^{1,3}, К.А. Салихова²,
О.В. Макарова², Г.А. Земченков², В.В. Скатерникова², А.В. Банишевская²*

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ И ВЫЖИВАЕМОСТЬ У ПАЦИЕНТОВ НА ГЕМОДИАЛИЗЕ

¹Кафедра нефрологии и диализа Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И.П. Павлова, ²ББраун Авитум Руссланд Клиник, Санкт-Петербург, ³кафедра внутренних болезней и нефрологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

*A.B. Sabodash^{1,2}, N.S. Kazantseva², A.Y. Zemchenkov^{1,3}, K.A. Salikhova²,
O.V. Makarova², G.A. Zemchenkov², V.V. Skaternikova², A.V. Banishevskaya²*

ARTERIAL HYPERTENSION AND SURVIVAL IN HEMODIALYSIS PATIENTS

¹ department of First nephrology and dialysis Saint-Petersburg State medical university n.a. I.P.Pavlov, ² BBraun Avitum Russland Clinics, Saint-Petersburg; ³ department of internal diseases and nephrology North-Western State medical university n.a. I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ: определить уровень артериального давления (АД), измеряемого в разных временных точках «диализной» недели, для оценки отдаленного прогноза у гемодиализных пациентов. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ:** у 86 пациентов одного диализного центра в двухлетнем проспективном исследовании оценивали взаимосвязь уровня АД перед, в ходе, после сеанса диализа, в междиализный интервал и выживаемости пациентов. **РЕЗУЛЬТАТЫ:** АД у большинства пациентов, снижаясь в ходе диализа, продолжает уменьшаться в последующий междиализный день. АД перед первым сеансом составило 146±24 и 85±14, перед вторым – 141±19 и 82±13, перед третьим – 141±23 и 84±15 мм Hg, в целом соответствуя целевому (<140 и 90 мм Hg) у 57% женщин и 48% мужчин. С междиализными прибавками массы тела (МТ) взаимосвязано только систолическое АД перед сеансом ($r=0,222$; $p=0,04$), тогда как диастолическое АД – в любой интервал, в большей степени – перед сеансом ($r=0,454\pm0,281$; $p<0,01$). Двухлетняя выживаемость пациентов по Kaplan–Meier не зависела от преддиализного и интрадиализного АД; влияние последиализного АД приближалось к статистической значимости в скорректированной регрессионной модели Кокса ($p=0,051$). Междиализное систолическое АД выше 141 мм Hg (граница верхнего и среднего тертиля) было взаимосвязано с относительным риском (ОР) летальности 3,23 (95%ДИ 1,08–9,66); $p=0,036$. В регрессионную модель также вошли прибавка массы тела (ОР=1,73 каждый % прибавки МТ), возраст (ОР +7% за 1 год) и пол. Диастолическое АД выше 84 ммHg в междиализный период ассоциировалось с увеличением риска смерти: ОР=6,84 (95%ДИ 1,55–30,2), $p=0,011$. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ:** АД в междиализные дни в большей степени, чем на диализе, влияет на выживаемость.

Ключевые слова: гемодиализ, артериальная гипертензия, «домашнее» артериальное давление, гипергидратация, выживаемость.

ABSTRACT

THE AIM: to evaluate blood pressure (BP) level importance measured in different phases of “dialysis” week as a prognostic factor in hemodialysis patients. **PATIENTS AND METHOD:** correlation between BP level before, during and after dialysis in interdialytic interval and survival of patients was estimated in two years prospective study of one dialysis center. **RESULTS:** BP in most of patients decreases during dialysis session and continues to decrease in interdialysis interval. BP before first session was 146±24 and 85±14, second – 141±19 and 82±13, third – 141±23 and 84±15 mm Hg, being in target range (<140/90 mm Hg) in 57% of women and 48% of men. The interdialysis body mass gain (BM) was linked only with systolic BP measured before session ($r=0.222$; $p=0.04$), and diastolic BP measured at any time point, more closely – with predialysis values ($r=0.454\pm0.281$; $p<0.01$). Two year survival (Kaplan–Meier) was not associated with predialysis and intradialysis BP; the association with post-dialysis BP was close to significance in adjusted Cox regression model ($p=0.051$). Interdialysis BP higher 141 mm Hg (border of upper and middle tercile) was interrelated with mortality relative risk (RR) 3.23 (95%CI 1.08–9.66); $p=0.036$. Regression model also included BM gain (RR=1.73 per 1% IWG), age (RR +7% per 1 year) and gender. Diastolic BP higher than 84 mm HG in interdialysis period was associated with increase of mortality level: RR=6.84 (95%CI 1.55–30.2) $p=0.011$. **CONCLUSION:** BP in interdialysis period is significantly more important for survival than on dialysis.

Key words: hemodialysis, arterial hypertension, «home» blood pressure, hyperhydration, survival.

Сабодаш А.Б. Россия, 193318, Санкт-Петербург, ул. Бадаева, д. 1, к. 1,
Лит. А. «ББраун Авитум Руссланд Клиник». Тел.: +7(921) 412-74-12,
E-mail: sabodash@list.ru

ВВЕДЕНИЕ

Если для пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) С1–5 стадий существуют устоявшиеся представления о коррекции артериальной гипертензии [1], нашедшие отражения в международных рекомендациях (KDIGO-2012 [2] и в целом поддержанных K/DOQI-2013 [3], EBPG-2014 [4] и рядом национальных инициатив [5–7]) и в Российских национальных рекомендациях – 2014 [8], то для когорты пациентов на диализе единого мнения не существует [8–11]. Два независимых метаанализа рандомизированных клинических исследований предполагают, что контроль АД у диализных пациентов взаимосвязан со снижением частоты значимых сердечно-сосудистых событий [12, 13], однако эпидемиологические исследования часто говорят об обратном [14]. В значительном числе работ не удавалось подтвердить неблагоприятное прогностическое значение высокого АД. Например, в крупном эпидемиологическом исследовании (16 283 вновь принятых на гемодиализ (ГД) пациентов с медианой наблюдения 1,5 года) только в группе пациентов моложе 40 лет наблюдалось незначительное увеличение рисков летальности с ростом преддиализного систолического АД в диапазоне 140–180 мм Нг и в группе моложе 50 лет – в диапазоне выше 160 мм Нг. В группах более старшего возраста риски летальности были выше при низком АД (менее 140 и 80 мм Нг) [15].

Безусловно, важнейшим фактором коррекции АД у пациентов на ГД является достижение «сухой» массы тела (МТ) [16], но эта стратегия не свободна от рисков развития эпизодов интрадиализной гипотензии.

Даже после агрессивной дегидратации у значительного числа пациентов на трехразовом диализе АД остается повышенным [16], а сама она может быть опасной [17]. Возможно, оптимальным решением во многих случаях было бы увеличение частоты сеансов диализа с уменьшением их длительности [18], однако по ряду организационных и личностных причин это решение для большинства пациентов мало осуществимо. Необходимым дополнением становится медикаментозная гипотензивная терапия.

Помимо неопределенности целевых значений АД и оптимальных методов достижения этих уровней для пациентов с ХБП С5Д стадии, открытым остается вопрос, какой интервал времени (временную точку) по отношению к сеансам диализа следует использовать для оценки достигнутой коррекции артериальной гипертензии.

Пациенты на стандартном ГД претерпевают

значительные колебания объема внеклеточной жидкости и электролитного состава крови и, как следствие, имеют выраженные вариации АД. Поэтому рутинные измерения АД медицинским персоналом непосредственно в ходе процедуры диализа, до и после нее могут недостаточно точно отражать истинную картину динамики АД и, следовательно, необходимости его коррекции. Неясно, какие значения АД должны использоваться в качестве ориентира для начала терапии и контроля развития сердечно-сосудистых осложнений: перидиализное (до и после сеанса диализа), интрадиализное (регистрация АД в ходе сеанса каждые 30 мин), междиализное (44 ч между сеансами диализа – самоконтроль или суточное мониторирование АД – СМАД). По-видимому, СМАД едва ли сможет стать рутинным средством контроля из-за трудоемкости и обременительности для пациента.

Цель нашего исследования – определение уровня АД, измеряемого в разных временных точках «диализной» недели, для оценки отдаленного прогноза у пациентов на ГД.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В проспективное исследование течения артериальной гипертензии на ГД включены 86 стабильных пациентов одного центра. Помимо фиксации АД перед, во время и после сеанса ГД для первого, второго и третьего сеансов в неделю, регистрировали результаты измерения пациентами АД в течение междиализных дней одной недели. Пациентов обучали измерению АД в стандартных условиях. Самостоятельно измеренное АД фиксировалось в дневниках (не менее 3 раз в междиализный день), все результаты использовались для расчета средних значений систолического и диастолического АД за день. В диализном центре фиксировалось АД, измененное перед началом подключения, в ходе сеанса диализа (ежечасно у пациентов с АД в целевом диапазоне и чаще – у пациентов с АД вне целевого диапазона) и после диализа. При оценке выживаемости в качестве потенциально влияющих переменных использовались средние значения измерений за три сеанса диализа или за четыре междиализных дня. Возраст пациентов на старте исследования составлял 54 ± 15 лет, срок предшествовавшей заместительной терапии – 71 ± 73 мес. Продолжительность сеансов диализа составляла 264 ± 19 мин; скорость кровотока – 318 ± 36 мл/мин; 94,2% сеансов выполнено на артериовенозной фистуле, 4,6% сеансов – на сосудистом протезе, 1,2% сеансов – на перманентном центральном венозном катетере; продолжительность сеансов и

скорости кровотока значимо не различались при разных типах сосудистого доступа. Скорость потока диализата в 98% сеансов диализа была 500 мл/мин, редко – 600–800 мл/мин. Обеспеченная доза диализа составила $1,42 \pm 0,19$ (eKt/V). В среднем АД перед сеансом составляло 143 ± 22 и 83 ± 14 мм Hg, соответствуя целевому (<140 и 90 мм Hg) у 57% женщин и 48% мужчин. Медиана уровня гемоглобина равнялась 111 г/л, интерквартильный размах (ИР) – $100 \div 119$ г/л; доля пациентов в целевом диапазоне ($100\text{--}120$ г/л) – 63%, еще в 16% случаев уровень гемоглобина превышал 120 г/л без терапии эритропоезином. Содержание альбумина в крови – 40 ± 3 г/л; индекс массы тела $25,6 \pm 4,4$. Объем ультрафильтрации за сеанс – $2,3 \pm 1,1$ л. Уровень натрия в диализирующем растворе устанавливался в примерном соответствии с уровнем натрия в крови [19] в диапазоне $135 \div 142$ (медиана – 138, ИР $137 \div 140$) ммоль/л и не изменился за неделю измерений АД. Сухая масса тела определялась первоначально клинически как минимальная переносимая постдиализная масса тела пациента, достигнутая постепенным снижением массы, при котором могут присутствовать минимальные симптомы гиповолемии или гипervолемии [20]. Для уточнения клинической оценки использовался векторный анализ биоимпеданса и оценка относительного изменения объема крови в ходе сеанса диализа аппаратом CritLine™ [21].

Статистический анализ проводили с помощью пакетов прикладных статистических программ SPSS.20 и Excel 2010, используя стандартные методы описательной статистики: вычисление средних значений и стандартного отклонения (среднее $\pm$ стандартное отклонение) при нормальном распределении величин или как медиана [Me] и интерквартильный размах [ИР] между первым и четвертым квартилем. Проверку гипотезы о нормальности распределения проводили с использованием критерия Колмогорова–Смирнова. Для сравнения величин с нормальным распределением использовали t-тест Стьюдента. Для сравнения непрерывных величин с распределением, отличным от нормального, использовали тест Вилкоксона. Достоверность различий количественных параметров и их динамики определяли с помощью t-критерия Стьюдента для независимых и связанных выборок. Для сравнения категориальных переменных использовали χ^2 -тест с коррекцией Бонферрони при множественных сравнениях. Оценка статистической значимости различий вида кривых выживаемости проводилась по методу Kaplan–Meier и в регрессионной модели Кокса с включением в модель факторов, способных

оказать существенное влияние на выживаемость. Выживаемость пациентов рассчитывали с момента включения пациента в исследование. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средние значения АД в течение «диализной» недели представлены на рис. 1.

АД перед первым сеансом составило 146 ± 24 и 85 ± 14 , перед вторым – 141 ± 19 и 82 ± 13 , перед третьим – 141 ± 23 и 84 ± 15 мм Hg; в попарном сравнении – систолическое (сАД) было на 5 (95%ДИ $2 \div 9$; $p = 0,005$) мм Hg, а диастолическое (дАД) – на 3 (95%ДИ $0 \div 5$, $p = 0,027$) мм Hg ниже перед вторым сеансом, чем перед первым. АД в

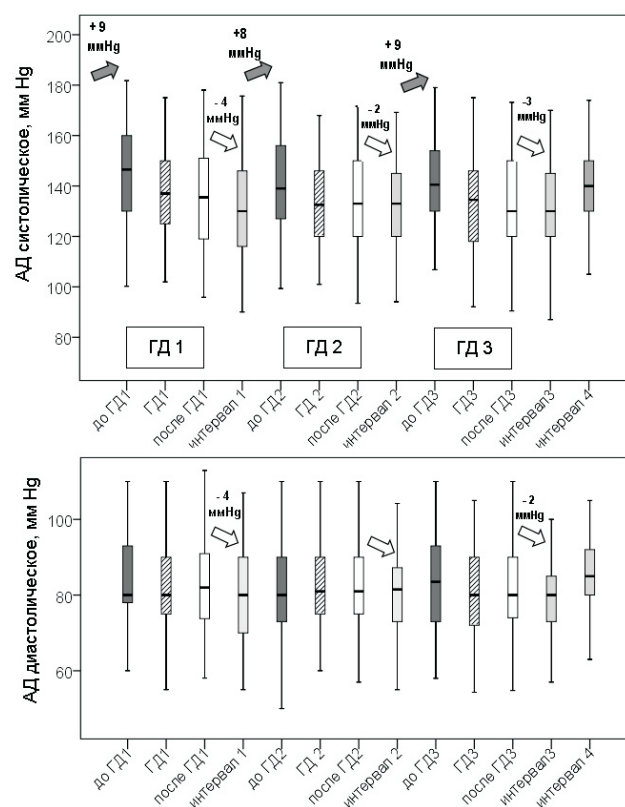


Рис. 1. Уровень АД в течение недели: систолическое АД (верхняя панель), диастолическое АД (нижняя панель). ГД 1, 2, 3 – первый, второй и третий сеансы ГД в течение недели, интервал 1, 2, 3 – междиализные интервалы, интервал 4 – второй день длинного междиализного интервала. Стрелками обозначено изменение АД между соответствующими периодами: светлые – снижение, темные – повышение. Горизонтальной линией в прямоугольниках отмечена медиана (Me), верхняя и нижняя границы прямоугольника обозначают верхний – Q75 – (75% значений) и нижний – Q25 – (25% значений) квартили, отсекая диапазон, в котором находится половина значений анализируемой величины – интерквартильный размах – ИР; вертикальные линии отмечают границы диапазона значений от $Q25 - 1,5 \times \text{ИР} \times k_1$ до $Q75 + 1,5 \times \text{ИР} \times k_2$, за которым находятся только выскакивающие величины. Коэффициенты k зависят от симметричности распределения.

Таблица 1

Связь величин АД с междиализными прибавками массы тела

АД	До сеанса	В ходе сеанса	После сеанса	Между сеансами
систолическое	$r=0,222$; $p=0,04$	$r=0,179$; $p=0,1$	$r=0,060$; $p=0,6$	$r=0,115$; $p=0,3$
диастолическое	$r=0,454$; $p<0,01$	$r=0,377$; $p<0,01$	$r=0,281$; $p=0,01$	$r=0,281$; $p=0,01$

ходе сеанса (133 ± 18 и 82 ± 12) не различалось достоверно между тремя сеансами в неделю. Среднее сАД перед диализом за 3 сеанса было выше, чем в ходе сеанса: систолическое – на 9 (95%ДИ $7\div 12$; $p=0,005$) мм Hg, диастолическое – на 2 (95%ДИ $0\div 4$; $p=0,048$), но не различалось в ходе сеанса и после него. В междиализный день АД было ниже, чем после сеанса: систолическое – на 4 (95%ДИ $0\div 6$; $p=0,034$) мм Hg, а диастолическое – на 3 (95%ДИ $1\div 8$; $p=0,015$) мм Hg. Во второй междиализный день АД возрастало в сравнении с первым: систолическое – на 8 (95%ДИ $6\div 9$; $p<0,001$) и диастолическое – на 5 (95%ДИ $3\div 7$; $p<0,001$), оставаясь все же ниже, чем перед первым сеансом в неделю: систолическое – на 7 (95%ДИ $3\div 11$; $p<0,001$) мм Hg и диастолическое – на 3 (95%ДИ $0\div 5$; $p=0,04$) мм Hg.

Междиализные прибавки массы тела были ожидаемо связаны с АД (табл. 1) – в большей мере с диастолическим с ослаблением связи в ряду величин АД: преддиализное – в ходе сеанса – после сеанса – в междиализный интервал.

Перед первым сеансом ГД в неделю прибавка массы тела составила $3,7\pm 1,9\%$ «сухой массы» (СМ), только 79% пациентов укладывались в целевой уровень ($<5\%$); для второго и третьего сеанса в неделю прибавки составили $2,5\pm 1,5\%$ (95% в целевом диапазоне) и $2,8\pm 1,4\%$ (92%). При попарном сравнении прибавка ко второму сеансу была на 1,2% (95%ДИ $0,9\div 1,5\%$, $p<0,001$) больше, чем к первому, а к третьему – на 0,3% (95%ДИ $0,0\div 1,5\%$, $p<0,066$) меньше, чем ко второму. За период на-

блюдения средненедельная прибавка массы тела снизилась на 1,3% (95%ДИ $1,0\div 1,7\%$).

Увеличение АД за интервал между сеансами диализа, оцененное по динамике от междиализного к преддиализному, было теснее ($r=0,268$; $p=0,013$) связано с междиализными прибавками массы тела, чем увеличение АД от последиализного к преддиализному ($r=0,225$; $p=0,037$).

Исходно 32;15; 31; 17 и 5% пациентов получали 0÷4 гипотензивных препарата, соответственно. За период исследования число используемых гипотензивных препаратов у каждого пациента снизилось на $0,46\pm 0,12$; доля пациентов без гипотензивной терапии увеличилась с 25 до 40%. Число пациентов, получавших два и три гипотензивных препарата, снизилось с 31 и 17% до 24 и 2%, за счет чего увеличилась доля пациентов на монотерапии с 15 до 29%.

В течение 24 мес исследования 9 пациентов умерли (актуаральная двухлетняя выживаемость $89,2\pm 3,4\%$). Возраст умерших составил 67 ± 10 лет (что выше возраста в общей группе – 54 ± 15 лет, $p<0,001$); медиана срока ЗПТ – 43 мес (интерквартильный размах – $13\div 140$ мес) – не отличалась от таковой в общей группе (48 мес). По 3 пациента (33%) основным диагнозом имели хронический гломерулонефрит и диабетическую нефропатию, 2 пациента (22%) страдали гипертонической болезнью, 1 (11%) – поликистозом почек. Причинами смерти стали сердечно-сосудистая патология у 5 пациентов (56%), инфекция – у 3 пациентов (33%) и желудочно-кишечное кровотечение – у 1 пациента (11%).

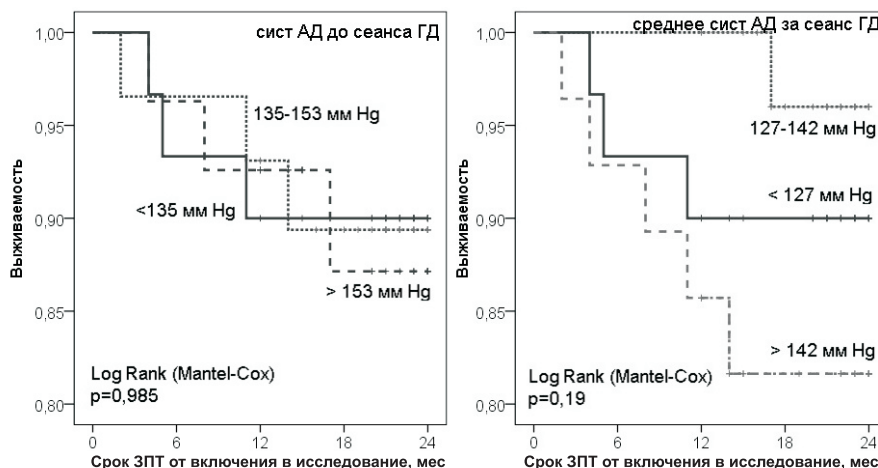


Рис. 2. Выживаемость пациентов по тертилям преддиализного систолического АД (слева) и тертилям среднего систолического АД в ходе сеанса (справа).

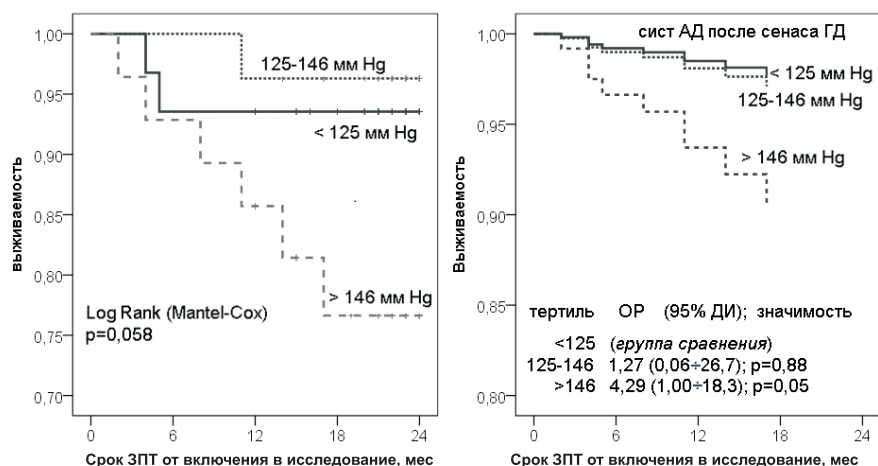


Рис. 3. Сравнение выживаемости пациентов в зависимости от исходного систолического АД после диализа: по Kaplan–Meier (слева); различия в выживаемости указанных групп в скорректированной регрессионной модели Кокса (справа): относительный риск превышения АД 146 мм Hg – 4,27 (95% ДИ 1,00÷18,3), $p=0,05$ по сравнению с нижним тертилем (< 125 мм Hg).

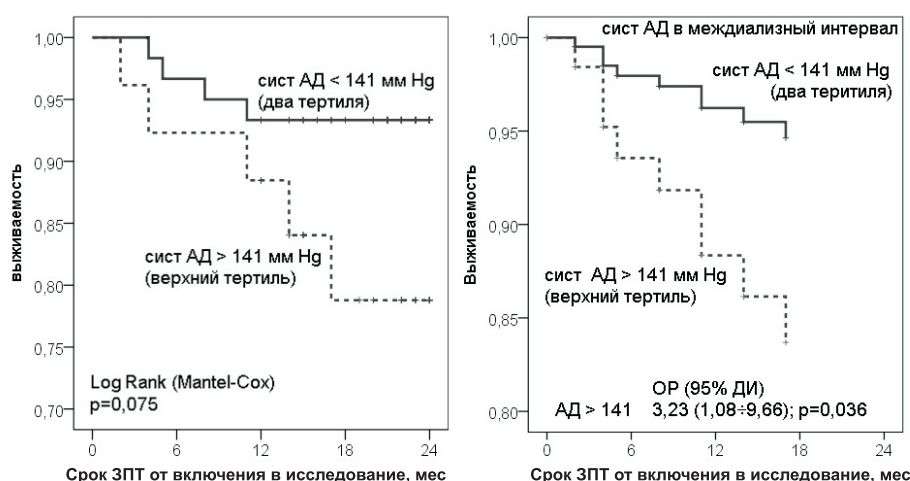


Рис. 4. Сравнение выживаемости пациентов со средним систолическим АД в междиализный интервал ниже 141 мм Hg (два тертиля) и выше 141 мм Hg (верхний тертиль) по Kaplan–Meier, $p=0,075$ (слева); различия в выживаемости указанных групп в скорректированной регрессионной модели Кокса (справа): относительный риск превышения АД 141 мм Hg – 3,23 (95% ДИ 1,08÷9,66), $p=0,036$ (см. табл. 2).

На рис. 2 и 3 представлена выживаемость пациентов в зависимости от систолического АД, измеренного перед сеансом диализа, среднего систолического АД за сеанс ГД и измеренного после сеанса диализа. Систолическое АД до сеанса диализа никак не было связано с выживаемостью (см. рис. 2), по крайней мере в диапазоне наблюдаемых значений (5-я÷95-я перцентили: 106÷161 мм Hg).

Среднее систолическое АД в ходе сеанса ГД также не разделяло тертили АД по выживаемости (см. рис. 2) в анализе по Kaplan–Meier (log-rank; $p=0,19$), стратификация по полу не изменила оценку ($p=0,18$). В связи с тем, что у пациентов в нижнем тертиле АД тенденция к снижению выживаемости могла быть обусловлена сердечно-сосудистой патологией, проведено сравнение выживаемости между вторым (127–142 мм Hg) и третьим (> 142 мм Hg)

тертилем АД, но различие также не достигло статистической значимости ($p=0,07$).

В анализе по Kaplan–Meier при разделении пациентов по тертилям последиализного систолического АД (см. рис. 3) различия в выживаемости приближались к статистической значимости ($p=0,058$), особенно – при стратификации по полу ($p=0,055$). Однако заданного уровня значимости различия в выживаемости достигли только в регрессионной модели Кокса с коррекцией по полу, возрасту, междиализной прибавки массы тела и сроку заместительной почечной терапии до старта исследования ($p=0,05$).

Подобно картине с последиализным систолическим АД, выживаемость групп пациентов в двух нижних тертилях междиализного АД была близка ($p=0,10$), и они анализировались вместе (рис. 4).

Таблица 2

**Выживаемость пациентов в множественной регрессионной модели Кокса:
значимые переменные при пошаговом исключении**

Показатель	B	SE	Wald	df	Значимость	Exp(B)	95% ДИ для Exp(B)
Пол, мужской	1,421	0,739	3,701	1	0,054	4,143	0,974 17,63
Возраст, 1 год	0,063	0,025	6,350	1	0,012	1,065	1,014 1,118
Прибавка массы тела, % «сухой» массы тела	0,549	0,247	4,940	1	0,026	1,731	1,067 2,809
АД систолическое междиализное, выше 141 мм Hg	1,172	0,559	4,395	1	0,036	3,228	1,079 9,656

Примечание. Исходный набор переменных: возраст, срок ЗПТ, величина междиализной прибавки массы тела (в % от «сухой массы тела»), принадлежность к верхнему тертилю междиализного систолического АД (>141 ммHg), систолическое АД до сеанса ГД и среднее за сеанс ГД.

Таблица 3

**Выживаемость пациентов в множественной регрессионной модели Кокса:
значимые переменные при пошаговом исключении**

Показатель	B	SE	Wald	df	Значимость	Exp(B)	95% ДИ для Exp(B)
Пол, мужской	1,508	0,725	4,326	1	0,038	4,517	1,091 18,71
Возраст, 1 год	0,067	0,033	4,122	1	0,042	1,069	1,002 1,141
Прибавка массы тела, % «сухой» массы тела	0,559	0,259	4,658	1	0,031	1,748	1,053 2,905
АД диастолическое междиализное, выше 84 мм Hg	1,924	0,757	6,460	1	0,011	6,848	1,553 30,20

Примечание. Исходный набор переменных: Возраст, срок ЗПТ, величина междиализной прибавки массы тела (в % от «сухой массы тела»), принадлежность к верхнему тертилю междиализного диастолического АД (>84 ммHg), диастолическое АД до сеанса ГД и среднее за сеанс ГД.

В анализе по Kaplan–Meier различия в выживаемости пациентов с АД<141 мм Hg (два тертиля) и АД>141 мм Hg (верхний тертиль) не достигли статистической значимости, но в регрессионной модели Кокса (см. рис. 4) с коррекцией по полу, возрасту, междиализной прибавки массы тела и сроку заместительной почечной терапии до старта исследования относительный риск, связанный с АД>141 мм Hg (пребыванием в верхнем тертиле междиализного систолического АД), составил 3,23 (95% доверительный интервал – (ДИ) – 1,08÷9,66); $p=0,021$ (табл. 2).

В скорректированной модели регрессии Кокса выживаемость пациентов была связана с возрастом (+7% риска смерти на год увеличения возраста; 95%ДИ +1÷+12%; $p=0,012$), средненедельной преддиализной прибавкой массы тела (рост риска смерти в 1,7 раза на каждое увеличение прибавки в 1% «сухой» массы; 95%ДИ в 1,1÷2,8 раза; $p=0,026$) и наличием систолического АД выше 141 мм Hg в междиализные дни в сравнении с пребыванием в диапазоне систолического АД ниже 141 мм Hg (увеличение риска в 3,2 раза; 95%ДИ – в 1,08÷9,7 раза; $p=0,036$). Разделение пациентов на три группы по тертилям снижало значимость фактора междиализного АД ниже критической величины: пребывание в диапазоне средней трети систолического АД (120–140 мм Hg) в междиализные дни в сравнении с наличием систолического АД выше

141 мм Hg было связано со снижением риска на 67%; (95%ДИ –90%÷+9%; $p=0,068$).

Выживаемость пациентов не была связана с уровнем диастолического АД: преддиализного ($p=0,789$), среднего интрадиализного ($p=0,734$) и последиализного ($p=0,988$) в log-rank тесте по Kaplan–Meier при разделении по тертилям диастолического АД.

Поскольку выживаемость групп пациентов в двух нижних тертилях междиализного диастолического АД была близка ($p>0,10$), статистическое сравнение третьего тертиля (>84 мм Hg) было проведено с объединенной группой первых двух тертилей (≤ 84 мм Hg). Относительный риск пребывания в верхнем тертиле составил 6,84; (95% ДИ 1,55÷30,2), $p=0,011$. Относительные риски, полученные в регрессионной модели Кокса, скорректированной по полу, возрасту, междиализной прибавки массы тела и сроку заместительной почечной терапии до старта исследования, представлены в табл. 3.

Средненедельное систолическое АД (средняя величина для четырех значений: АД перед сеансом, АД в ходе сеанса, АД после сеанса и междиализное АД), как в качестве непрерывной величины, так и в качестве категориальной величины (при разделении на тертили), не оказалось значимой переменной в нескорректированной модели Кокса и при коррекции на возраст, срок ЗПТ, величину

междиализной прибавки массы тела (при принудительном включении в модель $p > 0,3$). Аналогичный результат дали модели Кокса для средненедельного диастолического АД ($p > 0,4$).

Влияние междиализной прибавки МТ и уровня натрия в диализирующем растворе не достигло уровня статистической значимости в анализе по Kaplan–Meier при разделении подгрупп по медиане уровня натрия в диализирующем растворе (138 ммоль/л – $p = 0,25$) и при выделении подгруппы в верхнем квартиле прибавки МТ (более 3,7% от «сухой» МТ – $p = 0,31$ в log-rank тесте).

Большее АД перед первым сеансом в неделю сочеталось с большей прибавкой МТ; при раздельном анализе по сеансам в неделю преддиализное АД было, как правило, тесно связано с прибавкой МТ. Прибавка МТ не была связана ни с какими показателями АД в междиализном интервале, кроме диастолического АД во второй междиализный день длинного интервала ($r = 0,373$; $p < 0,001$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Если в популяции без выраженной ХБП возрастание систолического АД на каждые 20 мм Hg и диастолического АД на каждые 10 мм Hg связано с удвоением риска смерти от инсульта, а понижение АД в рандомизированных исследованиях приводило к сопоставимому снижению рисков [11], то для диализных пациентов полученные свидетельства не столь однозначны: по меньшей мере, три крупных исследования не нашли взаимосвязи результатов измерения АД и риска инсульта [22], и только два относительно больших исследования нашли слабую взаимосвязь [23]. Во всех этих работах в качестве меры артериальной гипертензии использовалось преддиализное АД.

Представленные в настоящем наблюдательном исследовании изменения АД в ходе «диализной» недели близки описанным в других работах: при двухсуточном мониторингировании в течение первого дня после сеанса ГД отмечается тенденция к дальнейшему снижению АД, с минимальными значениями в первую ночь; показатели АД в первый и второй последдиализные дни практически одинаковы; ночные значения АД во вторые сутки значительно увеличиваются; к окончанию вторых суток наблюдения АД возвращается к своему исходному уровню [24]. СМАД, однако, меньше подходит для рутинного контроля, чем самостоятельное домашнее измерение, ввиду малой доступности оборудования и обременительности для пациента. СМАД наилучшим образом предсказывало риски летальности в сравнении с «домашним» измере-

нием, но границы оптимального уровня АД были различными для этих двух методов контроля АД: < 120 – 126 мм Hg и < 133 – 144 мм Hg, соответственно [25].

Большинство описаний характеристик артериальной гипертензии у российской популяции диализных пациентов относится к срезовым одномоментным исследованиям [26, 27]. Проведенный анализ выживаемости в Российском регистре ЗПТ у вновь принятых на диализ пациентов в зависимости от уровня АД показал, что только систолическое АД выше 180 мм Hg и диастолическое АД ниже 60 связано с статистически значимым повышением риска смерти [28] в сравнении с диапазоном 120–139 мм Hg и 80–89 мм Hg, соответственно. Следует отметить, впрочем, что оценивалось влияние АД в начале диализного лечения, которое во многом определяется мерой экстренности приема пациентов на диализ и уровнем преддиализной гипергидратации с учетом lag-феномена (отсроченного снижения АД после достижения эуволемии) [29].

В семилетнем проспективном наблюдении для выявления факторов, повлиявших на сердечно-сосудистую летальность пациентов на диализе, возраст, клинические признаки ИБС и уровень тропонина, но не АД (оцененное по средненедельному преддиализному уровню) влияли на выживаемость [30], в то же время у подгруппы пациентов с ИБС развитие ишемии миокарда было отчетливо связано с параметрами АД в междиализный промежуток времени [31]. Рост индекса массы миокарда левого желудочка у 49 пациентов на протяжении 5 лет был связан с АД в междиализный день ($r = 0,41$; $p < 0,01$), но не перед сеансом диализа ($r = 0,28$; $p > 0,1$) [32].

В работе С.У. Yang и соавт. оценен прогноз в зависимости от реакции АД пациента на сеанс диализа. В исследовании принимали участие 115 пациентов, оценивалась динамика АД по 25 сеансам (2 мес), последующее наблюдение длилось 4 года. Более высокая общая и сердечно-сосудистая смертность отмечена у пациентов с повышением систолического АД (АД) после диализа более чем на 5 мм Hg, чем у пациентов со средним изменением систолического АД после диализа в пределах от -5 до 5 мм Hg и у пациентов со средним падением систолического АД после диализа более чем на 5 мм Hg [33].

Наиболее детальный анализ принадлежит, вероятно, группе исследователей из Индианаполиса (R. Agarwal), которые более 5 лет проследили судьбу 326 пациентов, разделив их на квартили по данным амбулаторного мониторинга АД (44 ч) и

по результатам самостоятельного измерения АД пациентами дома.

Уже начиная со второго квартиля, отчетливо растут риски летальности как для амбулаторного мониторингирования (120–135 мм Hg), так и «домашнего» измерения (133–149 мм Hg). Границы квартилей получились несколько разными (что в последующем позволило говорить даже о разных целевых значениях для разных методов измерения АД). Группы пациентов, разделенные по квартилям АД, различались по выживаемости как для амбулаторного мониторингирования (log-rank в регрессии Кокса $p=0,007$), так и для «домашнего» АД ($p=0,023$) [25]. Существенное количество пациентов в исследовании позволило в полиномиальной модели искать «оптимальные» диапазоны для «амбулаторного» (110–120 мм Hg) и «домашнего» (120–130 мм Hg) АД (что необходимо воспринимать, конечно, с некоторой осторожностью, пока это не подтверждено в аналогичных исследованиях). Выводы далеко не всех подобных исследований мы можем переносить на популяцию наших пациентов, поскольку, например, в приведенном выше исследовании до 90% группы составляли афроамериканцы, у половины был сахарный диабет, возраст был выше среднероссийского на 10 лет, средний уровень гемоглобина (122 ± 14 г/л) превышал верхнюю границу целевого диапазона в России [34] (120 г/л), а средняя масса тела заставляла предполагать высокий индекс массы тела.

В недавней публикации исследования CRIC (2015) [35] (326 пациентов с данными по «домашнему» АД) авторы продемонстрировали линейную связь летальности и систолического АД в междиализные дни ($+26\%$ (95%ДИ $14\div 40\%$) на каждые 10 мм Hg, что сопоставимо с нашими данными: $+24\%$ на каждые 10 мм Hg (95%ДИ $-2\div +57\%$, $p=0,068$), но статистической значимости в модели систолическое АД достигло только как категориальная величина (более 141 мм Hg) – возможно, из-за меньшего числа наблюдений – 86 пациентов. При этом в исследовании CRIC у вновь принятых на диализ пациентов отмечена U-образная зависимость от АД, измеряемого в диализном центре, – и значительно более слабая, чем при измерении в междиализный интервал.

В небольшом рандомизированном исследовании Da Silva G.V. и соавт. [36] сравнили результаты коррекции АД при оценке АД только по преддиализному уровню ($n=31$) или по «домашнему» измерению в междиализные дни. Через 6 мес средненедельное АД не изменилось в контрольной группе и снизилось на 10 мм Hg в эксперименталь-

ной – за счет изменения гипотензивной терапии. К сожалению, в исследовании не представлено других исходов эксперимента. В наблюдательном исследовании J. Park и соавт. рассмотрен еще один аспект оценки АД – снижение систолического АД за сеанс диализа было связано с выживаемостью U-образной зависимостью: снижение АД на $30\div 0$ мм Hg было связано с лучшей выживаемостью, чем снижение более 30 мм Hg или любое повышение АД; максимальная выживаемость в кубической модели зависимости рисков летальности от величины снижения АД на сеансе соответствовала снижению АД на 14 мм Hg (снижение риска смерти на 8%) для систолического АД и на 6 мм Hg (снижение риска смерти на 7%) – для диастолического АД [37].

Ограничение исследования: возможность распространить выводы исследования на широкую диализную популяцию ограничена ввиду того, что работа была проведена на пациентах одного центра, требуется расширение группы пациентов. Исследование факторов, влияющих на выживаемость пациентов, не сопровождается систематической инструментальной оценкой «сухой» массы тела – полезным дополнением к клинической оценке. Оценку влияния АД на выживаемость проводили только по исходным значениям АД на старте исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Уровень АД в междиализные дни в большей степени, чем до или в ходе сеанса диализа, влияет на выживаемость пациентов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Ермоленко ВМ, Филатова НН. О целевых значениях артериального давления у больных ХБП (обзор литературы). *Нефрология и диализ* 2010; 12(4): 238–241 [Ermolenko VM, Filatova NN. On the target blood pressure in patients with CKD; *Review. Nephrology and Dialysis (in Rus)* 2010; 12(4): 238–241]
2. KDIGO Blood Pressure Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2012; 2(Suppl.): 337–414
3. Taler SJ, Agarwal R, Bakris GL et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for management of blood pressure in CKD. *Am J Kidney Dis* 2013; 62(2): 201–213
4. Verbeke F, Lindley E, Van Bortel L et al. A European Renal Best Practice (ERBP) position statement on the Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) clinical practice guideline for the management of blood pressure in non-dialysis-dependent chronic kidney disease: an endorsement with some caveats for real-life application. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29(3): 490–496
5. Roberts MA. Commentary on the KDIGO Clinical Practice Guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease. *Nephrology (Carlton)* 2014; 19(1): 53–55
6. Akbari A, Clase CM, Acott P et al. Canadian Society of Nephrology commentary on the KDIGO clinical practice guideline for CKD evaluation and management. *Am J Kidney Dis* 2015; 65(2): 177–205
7. Gorostidi M, Santamaría R, Alcázar R et al. Spanish Society

of Nephrology document on KDIGO guidelines for the assessment and treatment of chronic kidney disease. *Nefrologia* 2014; 34(3): 302-316

8. Кутырина ИМ, Швецов МЮ, Фомин ВВ и др. Диагностика и лечение артериальной гипертензии при хронической болезни почек. Национальные рекомендации Научного общества нефрологов России и Ассоциации нефрологов. *Клиническая нефрология* 2015; 4: 4-29 [Kutyryna IM, Shvetsov Mlu, Fomin VV i dr. Diagnosis and treatment of arterial hypertension in chronic kidney disease. *Clinicheskaia nefrologiia (in Rus)* 2015; 4: 4-29]

9. Zoccali C, Tripepi R, Torino C et al. Moderator's view: Ambulatory blood pressure monitoring and home blood pressure for the prognosis, diagnosis and treatment of hypertension in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30(9): 1443-1448

10. Agarwal R. Treating hypertension in hemodialysis improves symptoms seemingly unrelated to volume excess. *Nephrol Dial Transplant* 2015 Nov 5. pii: gfv371. [Epub ahead of print]

11. Herrington W, Haynes R, Staplin N et al. Evidence for the prevention and treatment of stroke in dialysis patients. *Semin Dial* 2015; 28(1): 35-47

12. Heerspink HJ, Ninomiya T, Zoungas S et al. Effect of lowering blood pressure on cardiovascular events and mortality in patients on dialysis: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2009; 373 (9668): 1009-1015

13. Agarwal R, Peixoto AJ, Santos SF et al. Out-of-office blood pressure monitoring in chronic kidney disease. *Blood Press Monit* 2009; 14(1): 2-11

14. Li Z, Lacson E Jr, Lowrie EG et al. The epidemiology of systolic blood pressure and death risk in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2006; 48(4): 606-615

15. Myers OB, Adams C, Rohrscheib MR et al. Age, race, diabetes, blood pressure, and mortality among hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21(11): 1970-1978

16. Agarwal R, Alborzi P, Satyan S, Light RP. Dry-weight reduction in hypertensive hemodialysis patients (DRIP): a randomized, controlled trial. *Hypertension* 2009; 53(3): 500-507

17. Huang SH, Filler G, Lindsay R, McIntyre CW. Euvolemia in hemodialysis patients: a potentially dangerous goal? *Semin Dial* 2015; 28(1): 1-5

18. Kotanko P, Garg AX, Depner Tet al. Effects of frequent hemodialysis on blood pressure: Results from the randomized frequent hemodialysis network trials. *Hemodial Int* 2015; 19(3): 386-401

19. Arramreddy R, Sun SJ, Munoz Mendoza J et al. Individualized reduction in dialysate sodium in conventional in-center hemodialysis. *Hemodial Int* 2012; 16(4): 473-480

20. Sinha AD, Agarwal R. Can chronic volume overload be recognized and prevented in hemodialysis patients? The pitfalls of the clinical examination in assessing volume status. *Semin Dial* 2009; 22(5):480-482

21. Вишнеvский КА, Герасимчук РП, Земченков АЮ. Коррекция «сухого веса» у больных, получающих лечение программным гемодиализом, по результатам векторного анализа биоимпеданса. *Нефрология* 2014; 18(2):61-71. [Vishnevskii KA, Gerasimchuk RP, Zemchenkov AYU. «Dry weight» correction in hemodialysis patients based on the results of bioimpedance vector analysis. *Nephrology (in Rus)* 2014; 18(2): 61-71]

22. Sánchez-Perales C, Vázquez E, García-Cortés MJ et al. Ischaemic stroke in incident dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25(10):3343-3348

23. Seliger SL, Gillen DL, Tirschwell D et al. Risk factors for incident stroke among patients with end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14(10): 2623-2631

24. Добронравов ВА, Боровская ЕА, Владимиров ЮФ, Смирнов АВ. Динамика артериального давления и его суточного профиля у пациентов на стандартном программном гемодиализе: данные двухсуточного мониторингирования. *Нефрология* 2009; 13(2): 42-49. [Dobronravov VA, Borovskaya EA, Vladimirova UF, Smirnov AV. The dynamics of the blood pressure and its daily profile in patients with standard program haemodialysis: the data from 48 hours monitoring. *Nephrology (in Rus)* 2009; 13(2): 42-49]

25. Agarwal R. Blood pressure and mortality among hemodialysis patients. *Hypertension* 2010; 55(3): 762-768

26. Ляшенко ОА, Гуревич КЯ, Корнеев АМ. Клинические, лабораторные и инструментальные характеристики, ассоциированные с артериальной гипертензией у больных, находящихся на программном гемодиализе. *Нефрология* 2011; 15(2): 49-56. [Lyashenko OA, Gurevich KYa, Korneev AM. Clinical, laboratory and instrumental parameters associated with arterial pressure at patients' on programmed hemodialysis. *Nephrology (in Rus)* 2011; 15(2): 49-56]

27. Бовкун ИВ, Румянцев АШ. Состояние жидкостных пространств организма у пациентов с хронической болезнью почек, получающих лечение программным гемодиализом. *Нефрология* 2012 16(3):98-105

28. Бикбов БТ, Томилина НА. Факторы риска смерти больных, впервые начинающих лечение гемодиализом (по данным Регистра Российского диализного общества). *Нефрология и диализ* 2008; 10(1): 35-43. [Bikbov BT, Tomilina NA. Predictors of mortality among incident hemodialysis patients: a cohort study (data of Russian Registry of Renal Replacement Therapy). *Nephrology and dialysis* 2008; 10(1): 35-43]

29. Charra B, Bergstrom J, Scribner BH. Blood pressure control in dialysis patients: importance of the lag phenomenon. *Am J Kidney Dis* 1998; 32 (5): 720-724

30. Добронравов ВА, Владимиров ЮФ, Боровская ЕА и соавт. Ишемия миокарда у больных на программном гемодиализе: результаты 7-летнего проспективного observationalного исследования. *Нефрология* 2013; 17(1): 49-59. [Dobronravov VA, Vladimirova YuF, Borovskaya EA et al. Myocardial ischemia in patients on maintenance haemodialysis: results of 7-year prospective observational study. *Nephrology (in Rus)* 2013; 17(1): 49-59]

31. Добронравов ВА, Смирнов АВ, Владимиров ЮФ, Боровская ЕА. Связь между развитием эпизодов ишемии миокарда и изменениями артериального давления у больных с ИБС, получающих лечение хроническим гемодиализом. *Нефрология* 2008; 12(3): 24-35. [Dobronravov VA, Smirnov AV, Vladimirova UF, Borovskaya EA. The connection between the development of ischemic myocardial episodes and the changes of blood pressure in chronic hemodialysis patients with CHD. *Nephrology (in Rus)* 2008; 12(3): 24-35]

32. Ogura M, Yamada Y, Terawaki H et al. Home systolic blood pressure on the morning of dialysis days has prognostic impact for hypertensive hemodialysis patients. *Clin Exp Nephrol* 2012; 16(3): 427-32

33. Yang CY, Yang WC, Lin YP. Postdialysis blood pressure rise predicts long-term outcomes in chronic hemodialysis patients: a four-year prospective observational cohort study. *BMC Nephrol* 2012; 13: 12

34. Шило ВЮ, Земченков АЮ, Гуревич КЯ и др. Лечение анемии при хронической почечной недостаточности. В кн. Клинические рекомендации. *Нефрология. Геотар* 2016; 568-589. [Shilo VYu, Zemchenkov AYU, Gurevich KYa i dr. Lechenie anemii pri khronicheskoi pochechnoi nedostatochnosti. In: *Clinicheskie rekomendacii. Nefrologiia (in Rus). Geotar* 2016; 568-589]

35. Bansal N, McCulloch CE, Rahman M et al. Blood pressure and risk of all-cause mortality in advanced chronic kidney disease and hemodialysis: the chronic renal insufficiency cohort study. *Hypertension* 2015; 65(1): 93-100

36. Da Silva GV, De Barros S, Abensur H et al. Home blood pressure monitoring in blood pressure control among haemodialysis patients: an open randomized clinical trial. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24(12): 3805-3811

37. Park J, Rhee CM, Sim JJ et al. A comparative effectiveness research study of the change in blood pressure during hemodialysis treatment and survival. *Kidney Int* 2013; 84(4): 795-802

Сведения об авторах:

Сабодаш Анастасия Борисовна

Россия, 193318, Санкт-Петербург, ул. Бадаева, д. 1, к.1, Лит. А. «Амбулаторный нефрологический центр ВВ Braun». Тел.: +7(921) 412-74-12, E-mail: sabodash@list.ru; Первый Санкт-

Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.И. Павлова, кафедра нефрологии и диализа
Sabodash Anastasia Borisovna, PhD

Affiliations: Russia, 193318, St-Petersburg, Badaeva st., 1 build.1, Lit. A. BBraun Avitum Russland Clinics; First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, nephrology and dialysis chair; phone +7(921)412-74-12, e-mail: sabodash@list.ru

Земченков Александр Юрьевич

Россия, 191104, Санкт-Петербург, Литейный пр., 56. Городская Мариинская больница, отделение диализа. Тел.: +7(921) 918-01-90, E-mail: kletk@inbox.ru; Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова Минздрава России, кафедра внутренних болезней и нефрологии; Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.И. Павлова, кафедра нефрологии и диализа. Тел.: +7(921) 918-01-90, E-mail: kletk@inbox.ru
Zemchenkov Alexander Yurievich, PhD.

Affiliations: 191104, 56, Liteiny pr., Saint-Petersburg, Russia City Mariinsky hospital dialysis unit; Northern-Western State Mechnikov Medical University, internal disease and nephrology chair; First St-Petersburg State Pavlov Medical University, nephrology and dialysis chair; phone + 7(921)918-01-90, e-mail: kletk@inbox.ru

Казанцева Наталья Сергеевна

Россия, 193318, Санкт-Петербург, ул. Бадаева, д. 1, к.1, Лит. А. «Амбулаторный нефрологический центр BBraun». Тел.: +7(905) 202-84-29, E-mail: nkazanceva7@gmail.com
Kazantseva Natalya Sergeevna, MD
Affiliations: Russia, 193318, St.Petersburg, Badaeva st., 1 build.1, Lit. A. BBraun Avitum Russland Clinics, dialysis unit; phone +7(905)202-84-29, e-mail: nkazanceva7@gmail.com

Салихова Карина Александровна

Россия, 193318, Санкт-Петербург, ул. Бадаева, д. 1, к.1, Лит. А. «Амбулаторный нефрологический центр BBraun». Тел.: +7(921) 367-29-09, E-mail: karisha13@yandex.ru
Salikhova Karina Alexandrovna, MD
Affiliations: Russia, 193318, St.Petersburg, Badaeva st., 1 build.1, Lit. A. BBraun Avitum Russland Clinics, dialysis unit; phone +7(921)367-29-09, e-mail: karisha13@yandex.ru

Макарова Оксана Валерьевна

Россия, 193318, Санкт-Петербург, ул. Бадаева, д. 1, к.1, Лит. А. «Амбулаторный нефрологический центр BBraun». Тел.: +7(952) 383-88-88, E-mail: boicova_oksana@mail.ru
Makarova Oksana Valerievna, MD
Affiliations: Russia, 193318, St.Petersburg, Badaeva st., 1 build.1, Lit. A. BBraun Avitum Russland Clinics, dialysis unit; phone +7(952)383-88-88, e-mail: boicova_oksana@mail.ru

Земченков Геннадий Александрович

Россия, 193318, Санкт-Петербург, ул. Бадаева, д. 1, к.1, Лит. А. «Амбулаторный нефрологический центр BBraun». Тел.: +7(921) 945-59-11, E-mail: zga13@yandex.ru
Zemchenkov Gennadii Alexandrovich, MD
Affiliations: Russia, 193318, St.Petersburg, Badaeva st., 1 build.1, Lit. A. BBraun Avitum Russland Clinics, dialysis unit; phone +7(921)945-59-11, e-mail: zga13@yandex.ru

Скатерникова Виктория Валерьевна

Россия, 193318, Санкт-Петербург, ул. Бадаева, д. 1, к.1, Лит. А. «Амбулаторный нефрологический центр BBraun». Тел.: +7(921) 955-46-46, E-mail: irsaskat@gmail.com
Skaternikova Viktoria Valerievna, MD
Affiliations: Russia, 193318, St.Petersburg, Badaeva st., 1 build.1, Lit. A. BBraun Avitum Russland Clinics, dialysis unit; phone +7(921)955-46-46, e-mail: irsaskat@gmail.com

Банишевская Анастасия Владимировна

Россия, 193318, Санкт-Петербург, ул. Бадаева, д. 1, к.1, Лит. А. «Амбулаторный нефрологический центр BBraun». Тел.: +7(911) 132-45-46, E-mail: nastasya848@gmail.com
Banishevskaya Anastasia Vladimirovna, MD
Affiliations: Russia, 193318, St.Petersburg, Badaeva st., 1 build.1, Lit. A. BBraun Avitum Russland Clinics, dialysis unit; phone +7(911)132-45-46, e-mail: nastasya848@gmail.com

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 15.12.2015 г.
Принята в печать: 12.05.2016 г.