

Выбор уровня натрия в диализирующем растворе в достижении целей оптимального диализа: одноцентровое пилотное исследование

Д.А. Матвеева¹, Р.П. Герасимчук^{1,2}, А.Б. Сабодаш^{3,4}, А.Ю. Земченков^{1,2,3}, И.Г. Бакулин²

¹ СПбГБУЗ «Городская Мариинская больница», 191104, Россия, Санкт-Петербург, Литейный пр., 56

² ФГБОУ ВО «Северо-Западный ГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России, 191015, Россия, Санкт-Петербург, Кирочная, 41

³ ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 17

⁴ BBraun Avitum Russland Клиникс, ОП1, 193318, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бадаева, 1, к. 1

The choice of sodium dialysate level in achieving of optimal hemodialysis targets: literature review and pilot study

D.A. Matveeva¹, R.P. Gerasimchuk^{1,2}, A.B. Sabodash^{3,4}, A.Yu. Zemchenkov^{1,2,3}, I.G. Bakulin²

¹ City Mariinsky Hospital, 56 Liteiny pr., 191104, Saint-Petersburg, Russia

² North-Western State medical university named after I.I. Mechnikov, 41 Kirochnaya str., 191015, Saint-Petersburg, Russia

³ Pavlov First Saint Petersburg State medical university, 6-8 Lev Tolstoy str., 197022, Saint Petersburg, Russia

⁴ BBraun Avitum Russland Clinics, Unit 1, 1 Badaeva str., 193318, Saint-Petersburg, Russia

Ключевые слова: гемодиализ, установочная точка по натрию, градиент по натрию, интрадиализные осложнения

Резюме

Предпосылки и цели. Низкий уровень натрия в диализате (NaD) снижает междиализную прибавку веса (МДПВ) и АД, что связывают с улучшением результатов. Но вмешательство также увеличивает интрадиализную гипотензию (ИДГ) и снижает содержание натрия в сыворотке (NaS), что связано с повышенным риском смертности, поэтому NaD следует индивидуализировать и приблизить к NaS. Предиализная натриемия у ГД-пациентов считается постоянной, но некоторые наблюдения противоречат этому утверждению.

Методы. Среди 45 пациентов с ГД в течение 24 месяцев ежемесячно фиксировали данные: NaS, NaD, МДПВ, интрадиализная гипер- и гипотензия, судороги, пери- и интрадиализное АД, оценки АД дома, предполагаемый сухой вес, UF, частота/продолжительность ГД.

Результаты. У 45 пациентов в возрасте 60 (34÷83) лет, средний срок ГД 63 (29÷93) месяцев, средняя натриемия из 1048 проб составила 137,1±2,8 ммоль/л. Внутрииндивидуальное среднее значение NaS варьировало 132-141 ммоль/л, медиана CV 1,4%. Тенденция к снижению NaD (-0,12 ммоль/л/год) сопровождалась более заметными тенденциями в отношении систолического АД (-3,3 ммHg/год) и диастолического АД (-1,6 ммHg/год); ИДГ учащалась на 1,6 эпизода/100ГД/год (2,3±0,6 после исключения тренда). 73% не имели значимой индивидуальной тенденции в NaS (<1 ммоль/л/год), 18% пациентов имели тенденцию к снижению NaS (-1,5 ммоль/л/год); 9% – к увеличению (+1,6 ммоль/л/год). Внутрииндивидуальные вариации NaS не имели связи со средним NaS и средним градиентом по натрию (NaG). Мы наблюдали значительные различия в NaS только у пациентов с большим колебанием массы тела до диализа. Общее среднее NaG было минимально положительным (+0,15±3,0 ммоль/л), но 58% пациентов имели отрицательный или нейтральный

Адрес для переписки: Земченков Александр Юрьевич
e-mail: kletk@inbox.ru

Corresponding author: Zemchenkov Alexander
e-mail: kletk@inbox.ru

NaG. Последние имели меньшую МДПВ, но частота ИДГ не различалась. Мы оценили количество последовательных ежемесячных преддиализных NaS, необходимую для приемлемой оценки среднего двухлетнего преддиализного NaS: пять значений дали 96% попадания в диапазон $\pm 1\%$.

Вывод. Натрий сыворотки стабилен в течение долгого времени у ГД пациентов, за исключением пациентов с большими внутрииндивидуальными вариациями веса до диализа, и может использоваться для индивидуализации NaD.

Abstract

Background and Aims. The low dialysate sodium (NaD) reduces intradialytic weight gain (IDWG) and BP, which are associated with improved outcomes. However, the intervention also increases intradialytic hypotension (IDH) and reduces serum sodium (NaS), that are associated with increased mortality risk, so NaD should be individualized and brought closer to NaS. Predialysis NaS in HD-patients is considered constant but some observations contradict this statement.

Method. Among 45 HD patients we monitored the following parameters: NaS, NaD, IDWG, intradialysis hyper- and hypotension and seizures, peri- and intradialysis blood pressure (BP), home BP estimated, estimated dry weight, UF, and HD frequency/duration for 24 months.

Results. In 45 patients of 60 (34÷83) years old, median HD vintage 63 (29÷93) months the average NaS in 1048 probes was 137.1 ± 2.8 mmol/l. Intra-individual NaS mean varied 132-141 mmol/l, CV median was 1.4%. The decreasing NaD trend (-0.12 mmol/l/year) was accompanied by more prominent trends in systolic BP (-3.3 mm Hg/year) and diastolic BP (-1.6 mm Hg/year); the IDH increased by 1.6 episodes/100HD/year (2.3 ± 0.6 after excluding the trend). 73% of patients had no significant individual trend in NaS (<1 mmol/l/year), 18% had decreasing trend (-1.5 mmol/l/year); 9% – increasing trend (mean +1.6 mmol/l per year). Intraindividual variations in NaS had no link with mean NaS or mean NaS to dialysate gradient (NaG). We observed a significant variations in NaS only in patients with large variations of predialysis weight. Overall mean NaG was slightly positive ($+0.15 \pm 3.0$ mmol/l) while 58% of patients had negative or neutral NaG. The latter had lesser IDWG but no difference in IDH frequency. We evaluated the number of consecutive monthly predialysis NaS need to get acceptable estimation of mean two-year predialysis NaS: five values gave 96% hit in range $\pm 1\%$.

Conclusion. Serum sodium is stable over time in HD patients with the only exception of patients with large intraindividual predialysis weight variation and may be used for individualizing NaD.

Key words: hemodialysis, sodium set-point, sodium gradient, intradialytic complications

Несмотря на самые ранние указания на значимость водного баланса для судьбы диализного пациента (Scribner B, 1960) [1], на протяжении десятилетий адекватность диализа оценивалась по клиренсу низкомолекулярных веществ. Важность этих измерений подчеркивалась в клинических рекомендациях, становилась основой программ оценки качества и критерием в системе оплаты и воспринималась многими клиницистами как догма. Однако убедительность свидетельств в пользу связи между клиренсом малых молекул или их уровнем в крови и клинически важными исходами и симптоматикой осталась очень слабой. Все с большей ясностью мы осознаем, что клиренс низкомолекулярных веществ отражает лишь один из многих аспектов диализной помощи, которые могут влиять на исходы лечения [2, 3, 4]. Согласительная конференция KDIGO по диализу в 2018 году¹, традиционно предшествующая созданию нового набора клинических рекомендаций, представила смену парадигмы, раскрыв современный многогранный взгляд, пришедший на замену тому, что до сих пор мы называли адекватностью диализа.

Меры и цели достижения адекватности диализа должны включать помимо клиренсов малых молекул более широкую панель биохимических параметров, сохранение остаточной функции почек, состояние водных объемов, нутриционный статус, функции и состояния сердечно-сосудистой системы, симптоматику и восприятие пациентом своего состояния и хода лечения в сопоставлении с собственными целями [5]. Обзор материалов и выводов конференции представлен в нашей недавней публикации [6].

Важнейшим компонентом адекватности диализа является обеспечение и поддержание водного баланса. Этот компонент все увереннее выходит на первое место по значимости среди остальных [7].

Сердечно-сосудистая патология ответственна за большую часть смертей диализных пациентов и развивается *de novo* у большинства пациентов, начавших диализ [8]. Точные механизмы прогрессирования сердечно-сосудистой патологии неизвестны, но артериальная гипертензия и задержка натрия и воды – частые состояния в диализной популяции и – два из главнейших факторов риска сердечно-сосудистой летальности, происходящие от избыточного поступления натрия, неминуемо приводящего к жажде и приему избытка воды. Избыток натрия

¹ Controversies Conference Dialysis Initiation, Modality Choice and Prescription MADRID, SPAIN; <https://kdigo.org/conferences/controversies-conference-on-dialysis-initiation/>; доступн 19.04.20

в теле накапливается в результате богатой натрием диеты и/или нагрузки во время сеанса ГД: за счет используемых при гипотонии солевых растворов (в меньшей степени) и за счет превышения уровня натрия в диализирующем растворе (NaD) над натрием в сыворотке крови (NaS), в том числе при профилировании. Более того, в отношении профилирования следует отметить, что в нескольких исследованиях его использование оказалось связанным не только с задержкой натрия и воды, но и с большими рисками сердечно-сосудистой и общей летальности [9].

В большинстве диализных центров назначается единственный универсальный уровень NaD, и эта величина – 140 ммоль/л [10]. Введение бикарбонатного буфера, точного контроля УФ, биосовместимых мембран, почти абсолютное смещение ГД в центры (*р.с. дома*), а затем – в крупные центры, правила возмещения расходов на диализ – все способствовало его интенсификации, а она, в свою очередь, побуждала к увеличению NaD для предотвращения гипотоний. Помимо роста распространенности артериальной гипертензии [11] это вело к задержке натрия и воды, которые стали повсеместными, несмотря на растущее осознание проблемы [12]. Если артериальная гипертензия имеет множество способствующих факторов (не все из которых модифицируемы), то перегрузка натрием и жидкостью вполне исправима.

Перегрузка жидкостью

Гипергидратация и междиализная прибавка веса, хотя и являясь тесно связанными параметрами, представляют собой независимые факторы риска летальности в диализной популяции [13].

Оценки, основанные на биоимпедансной спектроскопии у 40 тысяч пациентов крупной диализной сети в 26 странах, указывают на более чем 50% распространенность перегрузки жидкостью, связанную в годичном наблюдении с повышенным риском смерти на 62-94% (в зависимости от категории артериальной гипертензии) [14].

Основу стратегии достижения эуволемии у пациентов с ХБП5Д составляют диализные методы. Увеличение частоты и длительности сеансов ГД улучшает контроль водных объемов и АД. Два месяца частого диализа (6 дней в неделю) в рандомизированном исследовании снизили преддиализное давление на 8 ммHg [15]. Даже существенно меньшая частота диализа – всего 4 в неделю уже способны скорректировать АД и улучшить водный обмен [16]. Близким аналогом частого ГД является комбинированный диализ (в англоязычной литературе – “hybrid”). В одном из исследований собран опыт лечения 93 пациентов в течение 3 лет: снижение частоты сердечно-сосудистых событий и улучшение параметров центральной гемодинамики [17].

Недостижение сухого веса после диализа связано с повышенной сердечно-сосудистой летальностью.

В крупной диализной сети у 15% пациентов более 30% сеансов заканчивались с избытком веса от 2 кг, что было связано с более высоким риском смерти (+28%), аналогично, дефицит веса от 2 кг после более чем 30% сеансов (встречался у 7% пациентов) связан был с большим риском смерти на 22% [18]. Инструментальная оценка избытка веса вскрывает существенно большую распространенность гипергидратации (избыток жидкости выше 15% от внеклеточного объема по данным биоимпедансной спектроскопии) [14].

Гиперволемиа часто остается не выявленной из-за отсутствия широко принятых методов, точно и объективно оценивающих внеклеточный объем, и – в целом – слабой корреляцией между статусом водных объемов и клиническими показателями: АД, наполнение яремных вен, периферические отеки [12]. Помимо более высокой частоты сердечно-сосудистых событий и летальности, гиперволемиа связана с другими значимыми результатами лечения, например, выраженная слабость [19], а высокая скорость УФ влияет на время восстановления после сеанса [20].

Междиализная прибавка веса

Доля пациентов с междиализной прибавкой веса (МДПВ), превышающей 3,5% веса тела во многих наблюдениях выше 35%, и такие прибавки связаны с большими на четверть рисками сердечно-сосудистыми событиями и летальностью [21].

В снижении МДПВ ожидаемо эффективным является ограничение потребления соли с диетой: в перекрестном исследовании уменьшение потребления соли в ходе сеанса диализа с 2,4 до 1,4 г привело к снижению МДПВ (2,17→2,03 кг) и частоты интрадиализных гипотоний (6,1%→3,2%) [22]. К сожалению, ожидать комплаентности таким ограничениям постоянно (а не только на протяжении сеанса, где потребление пищи можно точно регламентировать) трудно: в обзоре 44 исследований приверженность диетарным ограничениям демонстрировали 31% пациентов, а ограничениям по приему жидкости – 69% [23]. Основным методом в снижении МДПВ на фоне доступных к исполнению мер по снижению поступления соли с диетой становится достижение отрицательного баланса натрия на сеансе диализа: (1) исключение прямой нагрузки натрием (болгосы солевых растворов для коррекции интрадиализных осложнений и механистическое профилирование) и (2) понижение уровня натрия в диализирующем (замещающем) растворе. В свою очередь, ограничением для последнего становится увеличение частоты эпизодов интрадиализной гипотонии.

Интрадиализная гипотония

По некоторым оценкам, интрадиализная гипотония (ИДГ) встречается с частотой до 30% сеансов

[24]. Главный вклад в развитие ИДГ вносят параметры удаления жидкости [25]. Осложнение развивается, когда скорость удаления жидкости превышает скорость восполнения сосудистого русла. Даже без клинически выраженной гипотонии быстрая ультрафильтрация способна вызвать оглушение миокарда. Оглушение миокарда – одно из многих патологических последствий гипотонии – связано с развитием миокардиального фиброза, сердечной недостаточности, аритмий и внезапной смерти [26]. При большой междиализной прибавке веса в условиях логистически ограниченного по времени сеанса диализа пациенту вынужденно устанавливается высокая скорость УФ для достижения целевого веса. Высокие значения обоих параметров – МДПВ и скорости УФ независимо связаны с морбидностью и летальностью [27]. Концепция “Volume first” устанавливает приоритетом ограничение нагрузки натрием – как в междиализный промежуток, так и в ходе сеанса диализа [12].

Помимо гиперволемии важен и другой показатель водного обмена – *скорость ультрафильтрации*, необходимая для достижения целевого веса после сеанса. Скорость ультрафильтрации полностью определяется междиализной прибавкой веса и продолжительностью сеанса. Первоначально наблюдательные исследования продемонстрировали, что скорость УФ выше 13 мл/час/кг (в сравнении с таковой ниже 10 мл/час/кг) увеличивают риск смерти на 71% [28]. Последующие наблюдения показали, что риски увеличиваются уже при превышении скорости УФ 6 (!) мл/час/кг [29]. Быстрая УФ вызывает субклиническую (да, и клиническую – тоже) гипоперфузию критически важных органов, которая впервые была продемонстрирована в отношении миокарда («оглушение») [30], позже – головного мозга (24% сеансов проходили с 15% снижением сатурации кислородом тканей головного мозга, ишемия была связана со значимым снижением за год когнитивных функций) [31] и кишечника [32] (частота эпизодов гипотонии была прямо связана с рисками развития ишемии кишечника, потребовавшей госпитализации). Интрадиализные гипотонии вызывают транслокацию эндотоксинов из кишечника, которые способствуют усилению системного воспаления, что, в свою очередь, увеличивает сердечно-сосудистую морбидность и летальность [33]. Интрадиализная гипотония связана с увеличенным риском тромбоза фистул (в четвертом квартиле пациентов по частоте гипотоний тромбоз фистул происходит вдвое чаще) [34].

Инструментальные методы управления ультрафильтрацией

Использование инструментальных методов в управлении удалением жидкости в ходе сеанса гемодиализа явилось предметом оценки в недавнем систематическом обзоре с мета-анализом [35]. Ав-

торы обобщили результаты 12 рандомизированных клинических испытаний (РКИ), включивших 2406 пациентов. Летальность в 10 РКИ ($n=2111$) не отличалась в «инструментальной» группе в сравнении с контрольной: отношение рисков – 0,92; 95% доверительный интервал (95%ДИ) 0,57-1,51 при небольшой гетерогенности результатов ($I^2=36\%$). Управление процессом дегидратации с использованием инструментальных методик привело к статистически значимому снижению систолического АД (среднее различие -3,14; 95%ДИ: -5,89 ÷ -0,38; $I^2=39\%$), но не к улучшению других анализируемых вторичных исходов (сердечно-сосудистые события, госпитализации, интрадиализная гипотония, симптоматика, использование гипотензивных препаратов и индекс массы левого желудочка). В субанализе 4 РКИ, посвященных биоимпедансу, только риск госпитализаций (но не других исходов) был снижен на 32% (95%ДИ 54% ÷ 1%; $I^2=39\%$). В единственном РКИ, где управление удалением жидкости осуществлялось по относительному изменению объема крови [36] риски госпитализаций в экспериментальной группе были *выше* на 39% (95%ДИ 9% ÷ 78%), а летальности – в 2,58 раза. Не ясно, в какой мере особенности группы в РКИ (с необычно низкой летальностью) или принятый алгоритм препятствовал распространяемости выводов исследования на более широкую популяцию. Например, по данным японской ветви DOPPS (2019) при гемоконцентрации в ходе сеанса вне пределов референтного диапазона (-19% ÷ +10%) риск «больших сердечно-сосудистых событий» увеличен на 30% и более [37], а летальность (по данным японского национального регистра) при гемоконцентрации более 10 г/л за сеанс снижается на 23% [38].

Уже после завершения отбора исследований в обзор Beaubien-Souligny W et al. (по ноябрь 2018) опубликовано короткое РКИ [39], в котором алгоритм снижения веса строился на УЗИ лёгких, а первичным исходом было снижение АД (по суточному мониторингованию), которое было значимее в экспериментальной группе: систолическое $6,61 \pm 9,57$ мм рт.ст., диастолическое $-0,67 \pm 13,07$ и диастолическое $-3,85 \pm 6,34$ мм рт.ст.

Среди рандомизированных исследований многие указывают на возможность получения позитивного результата, по крайней мере, в отношении суррогатных исходов, особенно – при сочетании методов, например – биоимпеданса и оценки изменения объема крови в ходе сеанса [40].

Уровень натрия в диализирующем растворе

После утраты остаточной функции почек натрия удаляется почти исключительно диализом – преимущественно путем конвекционного переноса с УФ (78%), меньше – в результате диффузии (22%) [41] из-за низкого градиента концентраций, но по-

Таблица 1 | Table 1

**Эффекты NaD<138 vs. >138 ммоль/л
в систематическом обзоре и мета-анализе 12 РКИ [48]**
The effects of low (<138) vs. high (>138 mmol/l) NaD
in systematic review and meta-analysis [48]

число исследований	основные результаты	оценка по GRADE
10 РКИ	↓ МДПВ на 0,35 кг, 95%ДИ 0,18÷0,51	высокая
4 РКИ	↓ САД перед ГД на 3,58 ммHg, 95%ДИ 5,46÷1,69	средняя
4 РКИ	↓ САД после ГД на 3,26 ммHg, 95%ДИ 4,82÷1,70	средняя
7 РКИ	↓ NaS до диализа на 1,69 ммоль/л, 95%ДИ 2,36÷1,02	средняя
2 РКИ	↓ числа гипотензивных на 0,67, 95%ДИ 1,07÷0,28	низкая
9 РКИ	↑ риска эпизодов гипотонии 1,56, 95%ДИ 1,17÷2,07	средняя
6 РКИ	↑ риска судорог 1,77, 95%ДИ 1,15÷2,73	средняя
2 РКИ	Не оказывал заметного эффекта на: АД в ходе диализа АД между сеансами потребление соли	низкая

нижением уровня NaD можно добиться увеличения диффузионного переноса [42], чем снизить общее содержание натрия в теле, что, в свою очередь, приведет к уменьшению жажды и МДПВ. С конвекционным переносом натрия удаляется в объеме УФ, а конечный результат зависит от содержания натрия в замещающем растворе. В рамках диффузионного переноса выведение натрия зависит от градиента концентрации натрия от диализирующего раствора к крови. Таким образом, оба процесса ведут к одному результату: если уровень натрия в диализирующем (= замещающем) растворе выше, чем в сыворотке, баланс становится положительным и наоборот. Другими эффектами понижения NaD являются снижение давления в легочной артерии, уменьшение диаметра нижней полой вены, улучшение диастолической функции левого желудочка, регрессия левожелудочковой гипертрофии и уменьшение трикуспидальной регургитации, уменьшению жесткости сосудов (по скорости проведения пульсовой волны), снижению эндотелиальной дисфункции (по поток-опосредованному расширению плечевой артерии) и толщины интимы-медии каротидной артерии [43-46].

Последний анализ данных DOPPS в очередной раз подтвердил, что рутинное использование профилирования связано с более высокой общей летальностью (ОР 1,36; 99%ДИ 1,14÷1,63), сердечно-сосудистой летальностью (ОР 1,34; 99%ДИ 1,04÷1,73) и сердечно-сосудистыми событиями (ОР 1,21; 99%ДИ 1,03÷1,43) [9]. Это заключение, впрочем, не мешает исследователям планировать детально проработанные исследования по стандартному (линейному) профилированию [47].

В систематическом обзоре Cochrane 2019 года отобрано 12 рандомизированных исследований с низким уровнем натрия в диализирующем растворе (<138 ммоль/л) в сравнении с «нейтральным» 138-140 ммоль/л) или высоким (>141 ммоль/л) с общим числом закончивших исследования пациентов – 266 человек [48]. Большинство исследований было короткими с медианой продолжительности 3 (3÷8,5) недели, в том числе, по два – на одном сеансе диализа и на протяжении 1 недели. Половина исследований была выполнена до 2000 года с использованием устаревших диализных технологий.

Эффекты диализирующего уровня натрия в диализирующем растворе ниже 138 ммоль/л в сравнении с более высоким уровнем, обобщенные в мета-анализе, представлены в Таблице 1.

Осталось неопределенным, оказывает ли влияние низкий натрий в диализирующем растворе влияние на статус внеклеточной жидкости, тонус венозной системы, общего сосудистого сопротивления, массу левого желудочка и параметры центральной гемодинамики, симптоматику (жажду, слабость). Исследования не ставили себе задачей оценить летальность, сердечно-сосудистые события или госпитализацию.

Вероятно, низкий NaD уменьшает МДПВ и АД, эти эффекты ассоциируются с улучшением исходов. Одновременно такая интервенция увеличивает риск интрадиализной гипотонии и снижает уровень натрия, эти эффекты ассоциируются с увеличением риска летальности. Таким образом, общий эффект на состояние и благополучие пациентов остается неизвестным [48].

Снижение АД при использовании низких уровней NaD иногда сопоставляют с ранее существовавшей концепцией «обратной эпидемиологии» для АД у диализных пациентов, фиксировавшей U-образную связь преддиализного АД с летальностью. Фактически преддиализный уровень АД совсем не отражает среднего уровня АД вне сеанса гемодиализа, не может служить критерием для диагностики и коррекции артериальной гипертензии, а за исключением очень низких и очень высоких значений не связан с летальностью или иными твердыми исходами. В отличие от преддиализного АД междиализное АД имеет «нормальную» (совпадающую с таковой в общей популяции) эпидемиологию [49]. В отношении низкого преддиализного АД при учете степени гидратации выяснилось, что оно ассоциируется с повышенной летальностью только у пациентов, пребывающих в дефиците внеклеточной жидкости (по данным биоимпеданса <-1,1 л) и в гипергидратации (>+1,1 до +2,5 л), тогда как у нормоволемических пациентов низкое АД (<110 ммHg) ассоциируется с лучшей выживаемостью (ОР 0,46 (95%ДИ 0,23-0,91) [50].

В рандомизированном исследовании показано, что использование двойной блокады РААС

(иАПФ+БРА) в сравнении с терапией только иАПФ приводит к снижению NaS [51], что требует понижения NaD для сохранения нейтрального или отрицательного градиента.

Таким образом, в настоящее время вопрос об оптимальном уровне NaD для достижения долгосрочных благоприятных результатов у гемодиализных пациентов остается открытым, большинство исследований были ретроспективными и немногие использовали индивидуализацию NaD. Перед проведением продолжительного проспективного интервенционного исследования в значительной популяции гемодиализных пациентов мы провели пилотный ретроспективный анализ стабильности NaS у гемодиализных пациентов одного центра для оценки возможности использования этого значения в качестве назначаемого уровня в диализирующем растворе.

Методы

В ретроспективное наблюдательное пилотное двухлетнее исследование включены 45 случайно отобранных пациентов одного диализного центра. Проанализированы рутинно ежемесячно фиксируемые данные: уровни натрия в крови (NaS) и в диализирующем растворе (NaD), междиализная прибавка веса (средняя за месяц), частоты интрадиализных эпизодов гипертензии и гипотонии, судорог, систолическое и диастолическое АД перед сеансом ГД, после сеанса ГД, среднее интрадиализное АД (оцениваемое по не менее чем четырем измерениям в ходе сеанса), клинически и по биоимпедансу оцененный сухой вес, темп ультрафильтрации и частоту и продолжительность сеансов диализа. Уровень на-

трия в крови и в диализирующем растворе определяли селективной ионометрией (ARCHTECT c8000, Abbott, США). Биоимпедансный векторный анализ проводился на аппарате Nutriguard-S (Data Input, Германия).

В исследовании проводили оценку числа необходимых помесечных определений уровня натрия крови для того, чтобы с минимальным отклонением ($\pm 1\%$) предсказать средний преддиализный уровень натрия за продолжительный срок. Из набора измерений за 2 года (как правило, 24 помесечных измерения) поочередно отбирались по n последовательных измерений, начиная с первого, второго, третьего и т.д. до (24- n)-ного определения. Для каждого числа n оценивали вероятность отклонения средней величины по результатам n измерений от средней величины за весь период наблюдения более чем на 1%.

Статистическая обработка. Непрерывные величины описывали средней величиной и стандартным отклонением (при нормальном распределении) или медианой и интерквартильным размахом (при распределении, отличающемся от нормального). Категориальные величины представлены долями и частотами. Сравнение долей проводилось при помощи критерия хи-квадрат. Значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты

В исследование включены 27 мужчин и 18 женщин с медианой возраста 60 лет (интерквартильный размах, ИР – 34÷83 года) и с медианой продолжительности лечения диализом 63 месяца (ИР 29÷89) (Таблица 2).

Таблица 2 | Table 2

Клинико-лабораторная характеристика включенных в исследование пациентов в сравнении с остальной популяцией пациентов центра

Baseline clinical and laboratory features of involved patients in comparison with other patients in the center

Характеристика	пациенты в пилотном исследовании, $n=45$	остальные стабильные пациенты центра, $n=80$	различия
основной диагноз			NS
аномалия развития почек	0 (0%)	2 (2,5%)	
сердечно-сосудистые болезни	2 (4,4%)	8 (10,0%)	
мочекаменная болезнь	3 (6,7%)	3 (3,8%)	
поликистоз почек	5 (11,1%)	6 (7,5%)	
сахарный диабет	2 (4,4%)	8 (10,0%)	
системные болезни	5 (10,9%)	8 (10,0%)	
хронический гломерулонефрит	21 (46,7%)	37 (46,3%)	
интерстициальные болезни	7 (15,5%)	8 (10,0%)	
возраст, лет #	60±14	58±16	NS
пол: мужской/женский, (%)	27 (60%) / 18 (40%)	46 (58%) / 34 (42%)	NS
длительность ЗПТ, месяцев ##	63 (29÷93)	52 (17÷94)	NS
модальность ГДФ/ГД, (%)	10 (22%) / 35 (78%)	19 (24%) / 61 (76%)	NS
сосудистый доступ, АВФ/протез	43 (96%) / 2 (4%)	76 (95%) / 4 (5%)	NS
spKt/V #	1,48±0,23	1,50±0,22	NS
гемоглобин, г/л #	112±14	109±11	NS

среднее значение ± стандартное отклонение

медиана; интерквартильный размах

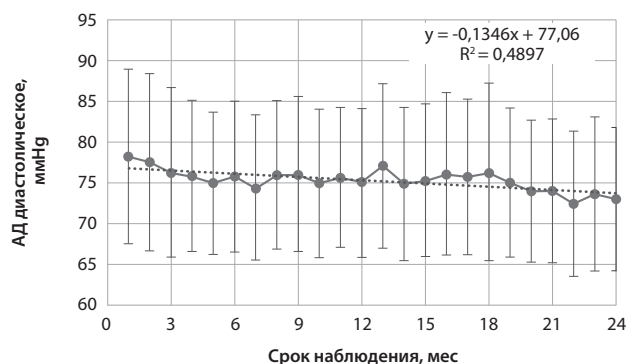
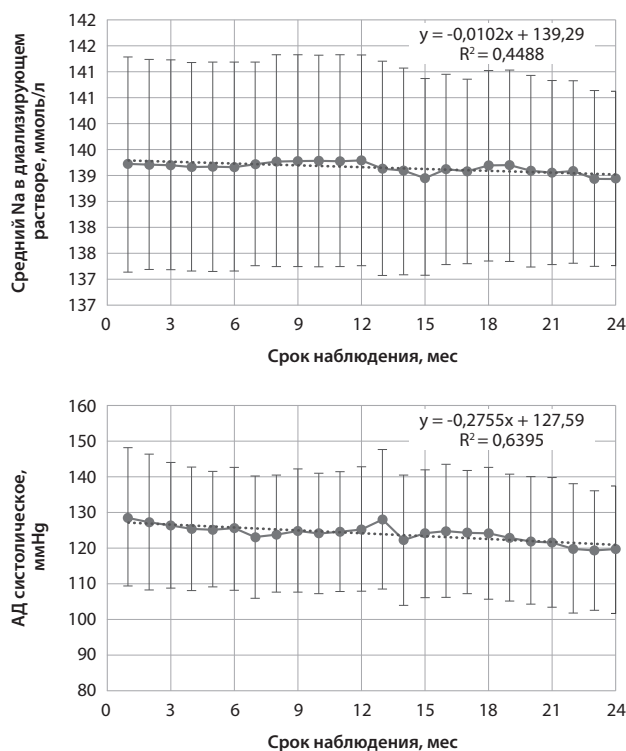


Рис. 1. Динамика уровня натрия в диализирующем растворе и артериального давления в группе за 2 года

Fig. 1. The changes in sodium dialysate level and blood pressure during 2-years follow-up

В целом, уровень натрия в крови по 1048 ежемесячным определениям составил $137,1 \pm 2,8$ (Q5-Q95 132-141) ммоль/л. Не было выявлено линейной или иной связи уровня натрия в крови с полом, возрастом, длительностью лечения диализом, наличием сердечной недостаточности или печеночной дисфункции, а также наличием остаточной функции почек.

Среднее индивидуальное значение NaS у пациентов варьировало от 132 до 141 ммоль/л. Медиана индивидуальных коэффициентов вариации (CV) составила 1,4% ($1,2 \div 1,6$) (диапазон 0,9-2,0%). Вероятно, колебания в таком диапазоне следует относить в значимой части к точности измерения. Индивиду-

альные диапазоны результатов измерений за два года от 10-ой до 90-ой перцентили не превышали 6 ммоль/л (с медианой 3 ммоль/л, $2,7 \div 3,7$).

В общей группе мы выявили тренд на снижение уровня натрия в диализирующем растворе (-0,12 ммоль/л за год, $R^2=0,45$), который сопровождался более выраженными трендами к снижению систолического (-3,3 ммоль/л за год, $R^2=0,64$) и диастолического АД (-1,6 ммоль/л за год, $R^2=0,49$) (Рисунок 1).

Параллельно частота интрадиализной гипотонии увеличилась на 1,6 эпизода в расчете на 100 сеансов гемодиализа на 12 месяцев наблюдения. Средняя

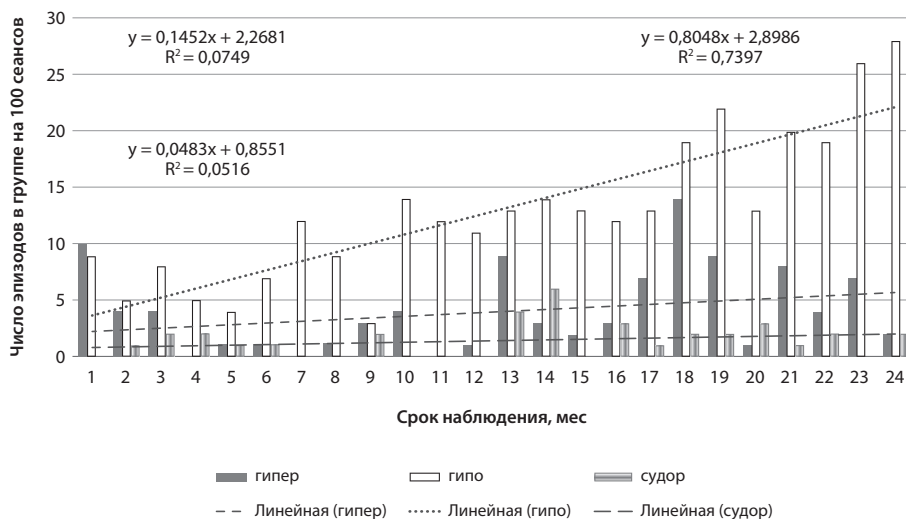


Рис. 2. Изменения частоты интрадиализных осложнений у пациентов группы

Fig. 2. The changes of intradialytic complications during follow-up

частота эпизодов составляла за период исследования $2,3 \pm 0,6$ (после исключения тренда на увеличение частоты эпизодов (Рисунок 2).

33 пациента (73%) не продемонстрировали существенного изменения уровня натрия в крови за время двухгодичного наблюдения (изменение < 1 ммоль/л за 24 месяца); 8 (18%) демонстрировали понижающий тренд (в среднем $-1,5$ ммоль/л за год), тогда как только 4 (9%) – повышающий тренд (в среднем $+1,6$ ммоль/л за год). В целом, среднее значение тренда натриемии за два года не отличалось от нуля ($-0,022 \pm 0,075$ ммоль/л/год) и не зависело от самой натриемии или градиента концентрации натрия между диализирующим раствором и кровью (Рисунок 3).

За время наблюдения назначенный средний уровень бикарбоната в диализирующем растворе не изменился.

На уровне индивидуальных наблюдений не было выявлено связи между отклонениями от индивидуального среднего за два года веса перед сеансом и отклонениями от индивидуального среднего значения натрия в крови. Также индивидуальные колебания натрия крови за время наблюдения не были связаны со средней величиной натрия крови у пациента.

Мы наблюдали значительные вариации натрия крови только у пациентов с большими колебаниями веса: диапазон Q10-Q90 значений преддиализного веса за два года составляет > 5 кг (то есть разница между наибольшим и наименьшим весом без учета 10% самых высоких и 10% самых низких значений составляла более 5 кг).

Общее среднее значение градиента натрия между диализирующим раствором и кровью было слегка положительным ($+0,15 \pm 3,0$ ммоль/л), хотя 58% пациенто-месяцев наблюдения характеризовались нейтральным или отрицательным градиентом. Эти пациенты характеризовались меньшей междиализной прибавкой веса, но не демонстрировали большей частоты интрадиализной гипотонии.

Мы провели оценку числа необходимых помесечных определений уровня натрия крови, чтобы с ми-

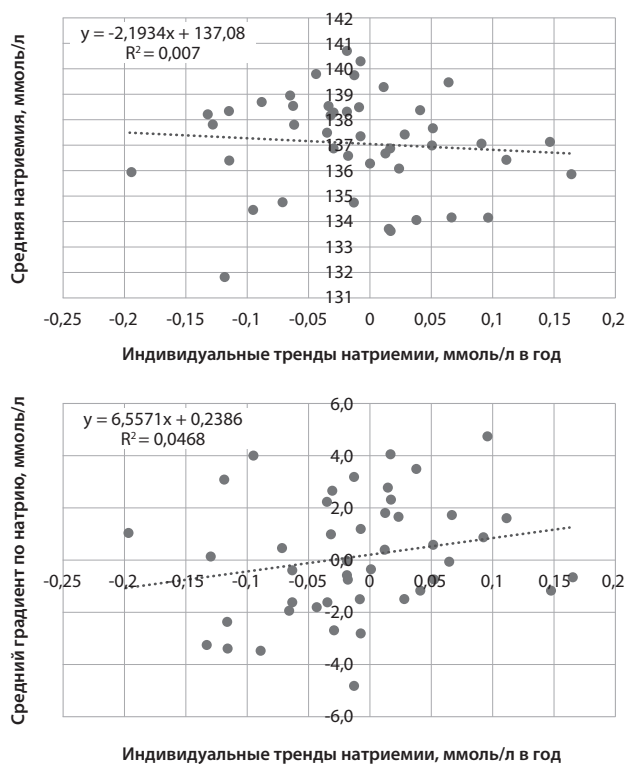


Рис. 3. Индивидуальные тренды натриемии за период наблюдения не были связаны со средним индивидуальным значением уровня натрия в крови и со средним градиентом по натрию между диализирующим раствором и кровью

Fig. 3. The intra-individual trends in serum sodium had no link to mean intra-individual serum sodium and to mean sodium gradient from dialysate to blood

нимальным отклонением ($\pm 1\%$) предсказать средний преддиализный уровень натрия за продолжительный срок – два года. При использовании диапазона по 5 измерений среднее значение натрия крови в любом таком диапазоне с вероятностью более 95% не отклонялась от среднего значения за весь период наблюдения более чем на 1% (Таблица 3). Предсказание общего среднего по 1-2 определениям несет в себе высокие риски, а удлинение интервала оценки

Таблица 3 | Table 3

Отклонения среднего за диапазон уровня натрия в крови от общего среднего за период наблюдения в зависимости от продолжительности диапазона

The deviations of mean serum sodium for different periods from mean serum sodium for whole follow-up

n – число месяцев в диапазоне	общее число диапазонов по n месяцев	число диапазонов с отклонением от общего среднего		доля диапазонов с отклонением от общего среднего $\pm 1\%$
		до $\pm 1\%$	вне $\pm 1\%$	
1	1048	544	504	48,09%
2	957	773	184	19,23%
3	861	787	74	8,59%
4	788	743	45	5,71%
5	725	701	24	3,31%
6	655	637	18	2,75%
7	612	597	15	2,45%
8	588	574	14	2,38%
9	524	513	11	2,10%
10	489	483	6	1,23%

выше 5 месяцев не приводит к значительному дальнейшему снижению риска отклонения от общей средней за период наблюдения.

Обсуждение

В нашем пилотном ретроспективном наблюдении уровень натрия в крови оставался достаточно стабильным (медиана индивидуальных коэффициентов вариации – 1,4%), а диапазон индивидуальных средних значений натриемии за два года оказался нешироким (132 до 141 ммоль/л), что совпадало с данными одних опубликованных исследований, но контрастировало с другими.

Например, в годичном наблюдении среди 100 гемодиализных пациентов индивидуальные средние уровни натрия варьировали от 122 до 145 ммоль/л (среднее – $136 \pm 0,8$ ммоль/л), но коэффициент вариации уровня натрия у каждого пациента перед сеансом составил 1,6%, что близко к варибельности метода измерения [52]. При более редком контроле (1 раз в 2-3 месяца) в группе в 147 пациентов средний уровень натрия в крови составил $136,7 \pm 2,1$ при среднем коэффициенте вариации измерений у одного пациента $1,39 \pm 0,4\%$ [53].

В то же время, двухгодичное ретроспективное исследование среди 98 пациентов при среднем уровне натрия в крови $139,1 \pm 3,6$ ммоль/л продемонстрировало существенно больший коэффициент интра-индивидуальной вариации ($2,0 \pm 0,8\%$; диапазон 1-5,6%), причем последний увеличивался со снижением натриемии ($r=0,63$), а также был выше у пациентов с сахарным диабетом. Натриемия была прямо связана с проводимостью диализующего раствора и обратно – с междиализной прибавкой веса [54].

При оценке результатов исследований следует учитывать, что назначенный и измеренный NaD может существенно отличаться: только 57% измерений различались меньше, чем на 2 ммоль/л [55].

Установление стандартного NaD на любом, в том числе, низком уровне не является оптимальной стратегией. Это подтвердило и недавно опубликованное рандомизированное годичное исследование по сопоставлению результатов проведения диализа при NaD 135 или 140 ммоль/л среди пациентов с преддиализным уровнем NaS выше 135 ммоль/л. Не получено различий по первичной твердой точке – динамике гипертрофии левого желудочка, а уменьшение МДПВ, внеклеточного объема и В-натрийуретического пептида в крови достигнуто ценой учащения интрадиализной гипотонии в 3,6 раза [56].

Оценка стабильности уровня натрия в крови (set-point) открывает возможность рациональной индивидуализации уровня натрия диализующего раствора, что, в свою очередь, минимизирует градиент натрия, как исключая интрадиализную нагрузку

натрием, так и снижая вероятность интрадиализных осложнений.

К настоящему времени исследования по индивидуализации принесли противоречивые результаты, были в своем большинстве короткими и не оценивали твердые клинические исходы (hard clinical outcomes), что требует продолжения специально спланированных долгосрочных исследований (разработке которого и посвящено наше пилотное исследование).

В раннем небольшом исследовании с 27 пациентами индивидуализация NaD к преддиализному уровню NaS (уменьшенному на 5%) на протяжении 9 сеансов приводила к уменьшению МДПВ (\approx на 0,6 кг), жажды и частоты эпизодов гипотонии [57].

Ряд исследований использовали постепенное снижение NaD: например, от 140 до 135 ммоль/л по 1 ммоль/л за месяц в небольшом ($N=32$) исследовании из Кореи, в котором получено снижение МДПВ в среднем на 0,39 кг и снижение АД (систолическое 146 ± 18 vs. 138 ± 22 ммHg; $p=0,012$, диастолическое 80 ± 10 vs. 75 ± 11 ммHg; $p=0,008$) при отсутствии учащения подобных эффектов [58]. Однако такой подход не дает способа обоснованно индивидуализировать NaD. В других работах ориентиром постепенного снижения NaD служило достижение градиента по Na (например, до -2 ммоль/л, как в исследовании из США от 140 ммоль/л снижение на 2-3 ммоль/л по трем предшествовавшим измерениям NaS [59]; в этой серии наблюдений из 13 случаев исходная натриемия у была от 130 до 141 ммоль/л, а после индивидуализации NaD МДПВ уменьшилась с 3,4% до 2,5% без значимого изменения АД и частоты интрадиализных осложнений).

В другой серии наблюдений ($N=13$, по 9 сеансов) попытка увеличить NaD выше стандартного у пациентов с высоким уровнем NaS перед сеансом ожидаемо приводила к увеличению жажды и МДПВ без изменения частоты интрадиализных осложнений [60].

Если снижение МДПВ происходит быстро, то уменьшение АД в большинстве ультракоротких исследований не выявляется, зато стабильно фиксируется при более продолжительном (6 месяцев) снижении NaD со 140 до 137 ммоль/л [61]. Как и в ряде других продолжительных исследований, фиксируется снижение провоспалительной активности и эндотелиальной дисфункции.

Самое крупное (и, насколько нам известно, последнее из опубликованных) исследование по индивидуализации NaD (137 пациентов) оценивало эффект приведения NaD в соответствие со средней величиной (из 4 последних значений) NaS [62]. Снижение МДПВ в ретроспективном исследовании в сравнении с хорошо сопоставленной когортой составило в среднем 0,12 кг, а тенденция к понижению

преддиализных параметров гемодинамики не достигла статистической значимости. Существенным ограничением исследования стало включение в него только пациентов с преддиализной натриемией ниже 137 ммоль/л, поскольку таким был стандартный NaD.

Возможно, перспективой индивидуализации NaD является использование автоматизированных опций ("Na control"), управляющих NaD по изменению натрия в диализирующем растворе при прохождении диализатора в результате диффузионного потока натрия через мембрану, но такие исследования находятся в фазе «proof-of-principle» [63] и требуют специального, отсутствующего в большинстве современных аппаратах оснащения.

Число определений натрия крови для оценки установочной точки (set-point) или назначаемого NaD варьировало в разных исследованиях – от трех [57] – четырех [62] до срока всего исследования и, насколько нам известно, не оценивалось специально ни в одной из опубликованных работ. В нашем исследовании рациональным числом оказалось пять предшествовавших определений. Предсказание общего среднего по 1-2 определениям несет в себе высокие риски ошибки, а удлинение интервала оценки выше 5 месяцев не приводит к значительному дальнейшему снижению риска отклонения от общей средней за период наблюдения.

Заключение

В ретроспективном наблюдательном исследовании продемонстрирован стабильный преддиализный уровень натрия крови у большинства пациентов за исключением тех, у кого вес перед диализом колеблется более, чем на 5 кг. Эта величина может быть использована для установления уровня натрия в диализирующем растворе. Для её оценки с точностью, сопоставимой с точностью измерения, достаточно иметь пять последовательных определений уровня натрия в крови перед сеансом в рамках рутинного наблюдения за диализным пациентом.

Авторы не имеют конфликта интересов

The authors have no conflict of interest

Список литературы

1. Scribner BH, Buri R, Caner JE et al. The treatment of chronic uremia by means of intermittent hemodialysis: a preliminary report. *Trans Am Soc Artif Intern Organs*. 1960; 6:114-122.
2. Manera KE, Tong A, Craig JC et al. An international Delphi survey helped develop consensus-based core outcome domains for trials in peritoneal dialysis. *Kidney Int*. 2019;96(3):699-710. doi: 10.1016/j.kint.2019.03.015.
3. Steyaert S, Holvoet E, Nagler E et al. Reporting of "di-

alysis adequacy" as an outcome in randomised trials conducted in adults on haemodialysis. *PLoS One*. 2019;14(2):e0207045. doi: 10.1371/journal.pone.0207045.

4. Vanholder R, Glorieux G, Eloit S. Once upon a time in dialysis: the last days of Kt/V? *Kidney Int*. 2015;88(3):460-5. doi: 10.1038/ki.2015.155.

5. Chan CT, Blankestijn PJ, Dember LM et al. Dialysis initiation, modality choice, access, and prescription: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int*. 2019;96(1):37-47. doi: 10.1016/j.kint.2019.01.017.

6. Румянцев АИИ, Земченков ГА, Сабодаш АБ. К вопросу о перспективах обновления клинических рекомендаций по гемодиализу. *Нефрология* 2019; 23 (2): 49-76.

7. Rumyantsev AS, Zemchenkov GA, Sabodash AB. To the question about the prospective for the updates of clinical guidelines for hemodialysis. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2019;23(2):49-76. (In Russ.) DOI:10.24884/1561-6274-2019-23-2-49-76

8. Fhythe JE, Bansal N. The relationship of volume overload and its control to hypertension in hemodialysis patients. *Semin Dial*. 2019;32(6):500-506. doi: 10.1111/sdi.12838.

9. Marshall MR, Chan CT. The Evolution of Home HD – Meeting Modern Patient Needs. *Contrib Nephrol*. 2017;189:36-45. doi: 10.1159/000450820

10. Dasgupta I, Thomas GN, Clarke J et al. Associations between Hemodialysis Facility Practices to Manage Fluid Volume and Intradialytic Hypotension and Patient Outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019;14(3):385-393. doi: 10.2215/CJN.08240718.

11. Tangvoraphonkchai K, Davenport A. Why does the choice of dialysate sodium concentration remain controversial? *Hemodial Int*. 2018;22(4):435-444. doi: 10.1111/hdi.12645.

12. Bansal N, McCulloch CE, Rahman M, CRIC Study Investigators. 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. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04334.

13. Weiner DE, Brunelli SM, Hunt A et al. Improving clinical outcomes among hemodialysis patients: a proposal for a "volume first" approach from the chief medical officers of US dialysis providers. *Am J Kidney Dis*. 2014;64:685-695. DOI: 10.1053/j.ajkd.2014.07.003

14. Hecking M, Moissl U, Genser B et al. Greater fluid overload and lower interdialytic weight gain are independently associated with mortality in a large international hemodialysis population. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33(10):1832-1842. doi: 10.1093/ndt/gfy083.

15. Zoccali C, Moissl U, Chazot C et al. Chronic fluid overload and mortality in ESRD. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(8):2491-2497. doi: 10.1681/ASN.2016121341.

16. Kotanko P, Garg AX, Depner T et al. Effects of frequent hemodialysis on blood pressure: results from the randomized frequent hemodialysis network trials. *Hemodial Int*. 2015;19(3):386-401. doi: 10.1111/hdi.12255.

17. Земченков АФО, Герасимчук РП. Результаты перевода пациентов на четырехразовый гемодиализ. *Нефрология и диализ*. 2019. 21(1): 32-39.

- Zemchenkov A, Gerasimchuk RP.* The results of transfer to four times a week hemodialysis mode. *Nephrology and Dialysis*. 2019; 21(1): 32-39. DOI: 10.28996/2618-9801-2019-1-32-39
17. *Banshodani M, Kawanishi H, Morisibi M et al.* Impact of hybrid therapy comprising peritoneal dialysis and hemodialysis on acute cardiovascular events. *Blood Purif*. 2019;47(4):330-336. doi: 10.1159/000495357.
18. *Flythe JE, Kshirsagar AV, Falk RJ, Brunelli SM.* Associations of Posthemodialysis Weights above and below Target Weight with All-Cause and Cardiovascular Mortality. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10(5):808-16. doi: 10.2215/CJN.10201014.
19. *Tangvoraphonkechai K, Davenport A.* Extracellular water excess and increased self-reported fatigue in chronic hemodialysis patients. *Ther Apher Dial*. 2018;22(2):152-159. doi: 10.1111/1744-9987.12648.
20. *Hussein WF, Arramreddy R, Sun SJ et al.* Higher ultrafiltration rate is associated with longer dialysis recovery time in patients undergoing conventional hemodialysis. *Am J Nephrol*. 2017;46:3-10. doi:10.1159/000476076
21. *Cabrera C, Brunelli SM, Rosenbaum D et al.* A retrospective, longitudinal study estimating the association between interdialytic weight gain and cardiovascular events and death in hemodialysis patients. *BMC Nephrol*. 2015;16:113. doi: 10.1186/s12882-015-0110-9.
22. *Colson A, Brinkley A, Braconnier P et al.* Impact of salt reduction in meals consumed during hemodialysis sessions on interdialytic weight gain and hemodynamic stability. *Hemodial Int*. 2018;22(4):501-506. doi: 10.1111/hdi.12655
23. *Lambert K, Mullan J, Mansfield K.* An integrative review of the methodology and findings regarding dietary adherence in end stage kidney disease. *BMC Nephrol*. 2017;18(1):318. doi: 10.1186/s12882-017-0734-z.
24. *Santos SF, Peixoto AJ, Perazella MA.* How should we manage adverse intradialytic blood pressure changes? *Adv Chronic Kidney Dis*. 2012;19:158-165. doi: 10.1053/j.ackd.2012.03.003.
25. *Agarwal R.* How can we prevent intradialytic hypotension? *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2012;21:593-599.
26. *Burton JO, Jefferies HJ, Selby NM, McIntyre CW.* Hemodialysis-induced cardiac injury: determinants and associated outcomes. *Clinical J Am Soc Nephrol*. 2009;4:914-920. DOI: 10.2215/CJN.03900808
27. *Hecking M, Karaboyas A, Antlanger M et al.* Significance of interdialytic weight gain versus chronic volume overload: consensus opinion. *Am J Nephrol*. 2013;38:78-90. doi:10.1159/000353104
28. *Flythe JE, Kimmel SE, Brunelli SM.* Rapid fluid removal during dialysis is associated with cardiovascular morbidity and mortality. *Kidney Int*. 2011;79(2):250-7. doi: 10.1038/ki.2010.383.
29. *Assimon MM, Wenger JB, Wang L, Flythe JE.* Ultrafiltration Rate and Mortality in Maintenance Hemodialysis Patients. *Am J Kidney Dis*. 2016;68(6):911-922. doi: 10.1053/j.ajkd.2016.06.020.
30. *McIntyre CW, Burton JO, Selby NM et al.* Hemodialysis-induced cardiac dysfunction is associated with an acute reduction in global and segmental myocardial blood flow. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3(1):19-26. doi: 10.2215/CJN.03170707.
31. *MacEwen C, Sutherland S, Daly J et al.* Relationship between Hypotension and Cerebral Ischemia during Hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(8):2511-2520. doi: 10.1681/ASN.2016060704.
32. *Seong EY, Zheng Y, Winkelmayer WC et al.* The relationship between intradialytic hypotension and hospitalized mesenteric ischemia: a case-control study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018;13:1517-1525.
33. *McIntyre CW, Harrison LE, Eldehni MT et al.* Circulating endotoxemia: a novel factor in systemic inflammation and cardiovascular disease in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(1):133-41. doi: 10.2215/CJN.04610510.
34. *Chang TI, Paik J, Greene T et al.* Intradialytic hypotension and vascular access thrombosis. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22(8):1526-33. doi: 10.1681/ASN.2010101119.
35. *Beaubien-Souligny W, Kontar L, Blum D et al.* Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials Using Tool-Assisted Target Weight Adjustments in Chronic Dialysis Patients. *Kidney Int Rep*. 2019;4(10):1426-1434. doi: 10.1016/j.ekir.2019.07.003.
36. *Reddan DN, Szczech LA, Hasselblad V et al.* Intradialytic blood volume monitoring in ambulatory hemodialysis patients: a randomized trial. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(7):2162-2169. DOI: 10.1681/ASN.2004121053
37. *Hara T, Kimachi M, Ikenoue T et al.* Intra-Dialytic Hemoglobin Changes and Cardiovascular Events: A Cohort Study on Dialysis Outcomes and Practice Patterns in Japan. *Am J Nephrol*. 2019;50(4):272-280. doi: 10.1159/000502633.
38. *Nishiwaki H, Hasegawa T, Koima F et al.* The association of the difference in hemoglobin levels before and after hemodialysis with the risk of 1-year mortality in patients undergoing hemodialysis. Results from a nationwide cohort study of the Japanese Renal Data Registry. *PLoS One*. 2019;14(1):e0210533. doi:10.1371/journal.pone.0210533
39. *Loutradis C, Sarafidis PA, Ekart R et al.* The effect of dry-weight reduction guided by lung ultrasound on ambulatory blood pressure in hemodialysis patients: a randomized controlled trial. *Kidney Int*. 2019;95(6):1505-1513. doi: 10.1016/j.kint.2019.02.018.
40. *Вишневецкий 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 Russ)*. 2014; 18(2):61-71.
41. *Lambie SH, Taal MW, Fluck RJ, McIntyre CW.* On-line conductivity monitoring: validation and usefulness in a clinical trial of reduced dialysate conductivity. *ASAIO J*. 2005; 51(1):70-6.
42. *Manlucu J, Gallo K, Heidenheim PA, Lindsay RM.* Lowering postdialysis plasma sodium (conductivity) to increase sodium removal in volume-expanded hemodialysis patients: a pilot study using a biofeedback software system. *Am J Kidney Dis*. 2010;56(1):69-76. doi: 10.1053/j.ajkd.2009.12.037.
43. *Akyol A, Akdag S, Asker M et al.* Effects of lowered dialysate sodium on left ventricle function and brain natriuretic peptide in maintenance of hemodialysis patients. *Hum Exp Toxicol*. 2016;36:128-134. doi: 10.1177/0960327116639362.

44. Liu J, Sun F, Ma LJ, Shen Y, Mei X, Zhou YL. Increasing dialysis sodium removal on arterial stiffness and left ventricular hypertrophy in hemodialysis patients. *J Ren Nutr*. 2016;26:38-44. doi: 10.1053/j.jrn.2015.08.005.
45. Gumrukcuoglu HA, Ari E, Akçol A, et al. Effects of lowering dialysate sodium on carotid artery atherosclerosis and endothelial dysfunction in maintenance hemodialysis patients. *Int Urol Nephrol*. 2012;44:1833-1839. doi: 10.1007/s11255-011-0117-5.
46. Aybal Kutlugun A, Erdem Y, Okutucu S et al. Effects of lowering dialysate sodium on flow-mediated dilatation in patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transpl*. 2011;26:3678-3682. doi: 10.1093/ndt/gfr092.
47. Tugman MJ, Narendra JH, Li Q et al. Ultrafiltration-profiled hemodialysis to reduce dialysis-related cardiovascular stress: Study protocol for a randomized controlled trial. *Contemp Clin Trials Commun*. 2019;15:100415. doi: 10.1016/j.conctc.2019.100415.
48. Dunlop JL, Vandal AC, Marshall MR. Low dialysate sodium levels for chronic haemodialysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019;1(1):CD011204. Published 2019 Jan 16. doi:10.1002/14651858.CD011204.pub2
49. Сабодаш АБ, Салихова КА, Земченков ГА и соавт. Динамика артериальной гипертензии и выживаемость у пациентов на гемодиализе. *Нефрология и диализ*. 2016; 18(4):416-430.
- Sabodash AB, Salikhova KA, Zemchenkov GA et al. Arterial hypertension dynamics and survival in hemodialysis patients. *Nephrology and Dialysis (in Russ)*. 2016; 18(4): 416-430.
50. Dekker M, Konings C, Canaud B et al. Pre-dialysis fluid status, pre-dialysis systolic blood pressure and outcome in prevalent haemodialysis patients: results of an international cohort study on behalf of the MONDO initiative. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33(11):2027-2034. doi: 10.1093/ndt/gfy095.
51. Zwiech R, Bruzda-Zwiech A. The dual blockade of the renin-angiotensin system in hemodialysis patients requires decreased dialysate sodium concentration. *Int Urol Nephrol*. 2013;45(5):1365-72. doi: 10.1007/s11255-012-0320-z.
52. Peixoto A, Gorda M, Parikh C, Santos S. Long-term stability of serum sodium in hemodialysis patients. *Blood Purif* 2010;29(3):264-7. doi: 10.1159/000274460.
53. Basile C, Libutti P, Lisi P et al. Sodium setpoint and gradient in bicarbonate hemodialysis. *J Nephrol* 2012;26 (6), 1136-42. doi: 10.5301/jn.5000236
54. Albalade Ramón M, de Sequera Ortiz P, Pérez-García R et al. Sodium set-point in haemodialysis: is it what we see clinically? *Nefrologia*. 2013;33(6):808-815. doi:10.3265/Nefrologia.pre2013.Sep.12117
55. Gul A, Miskulin DC, Paine SS et al. Comparison of Prescribed and Measured Dialysate Sodium: A Quality Improvement Project. *Am J Kidney Dis*. 2016;67(3):439-445. doi:10.1053/j.ajkd.2015.11.004
56. Marshall MR, Vandal AC, de Zoysa JR et al. Effect of Low-Sodium versus Conventional Sodium Dialysate on Left Ventricular Mass in Home and Self-Care Satellite Facility Hemodialysis Patients: A Randomized Clinical Trial [published online ahead of print, 2020 Mar 18]. *J Am Soc Nephrol*. 2020;ASN.2019090877. doi:10.1681/ASN.2019090877
57. de Paula FM, Peixoto AJ, Pinto LV et al. Clinical consequences of an individualized dialysate sodium prescription in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2004;66(3):1232-8. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2004.00876.x
58. Kim DY, Kim B, Moon KH et al. Effect of gradually lowering dialysate sodium concentration on the interdialytic weight gain, blood pressure, and extracellular water in anuric hemodialysis patients. *Ren Fail*. 2014;36(1):23-27. doi:10.3109/0886022X.2013.830360
59. 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. doi:10.1111/j.1542-4758.2012.00701.x
60. Jung ES, Lee J, Lee JW et al. Increasing the dialysate sodium concentration based on serum sodium concentrations exacerbates weight gain and thirst in hemodialysis patients. *Tohoku J Exp Med*. 2013;230(2):117-121. doi:10.1620/tjem.230.117
61. Macunluoglu B, Gumrukcuoglu HA, Atakan A et al. Lowering dialysate sodium improves systemic oxidative stress in maintenance hemodialysis patients. *Int Urol Nephrol*. 2016;48(10):1699-1704. doi:10.1007/s11255-016-1367-z
62. Raimann JG, Ficociello LH, Usuyat LA et al. Effects of dialysate to serum sodium (Na⁺) alignment in chronic hemodialysis (HD) patients: retrospective cohort study from a quality improvement project. *BMC Nephrol*. 2018;19(1):75. doi:10.1186/s12882-018-0870-0
63. Ságová M, Wójcik R, Maierhofer A et al. Automated individualization of dialysate sodium concentration reduces intradialytic plasma sodium changes in hemodialysis. *Artif Organs*. 2019;43(10):1002-1013. doi:10.1111/aor.13463

Дата получения статьи: 19.04.2020

Дата принятия к печати: 27.06.2020

Submitted: 19.04.2020

Accepted: 27.06.2020