

DOI: 10.28996/2618-9801-2021-1-83-89

# Уровень N-терминального фрагмента прогормона мозгового натрийуретического пептида у пациентов с разным объемом замещения при on-line гемодиализа

Д.С. Седов, А.П. Ребров

Кафедра госпитальной терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, 410012, Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112, Россия

## The level of the N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with different convection volumes during on-line hemodiafiltration

D.S. Sedov, A.P. Rebrov

Department of the Internal Medicine of Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, 112 B. Kazachia Str., 410012, Saratov, Russian Federation

**Ключевые слова:** хроническая болезнь почек, программный гемодиализ, гемодиализация, NT-proBNP, объем замещения, сердечно-сосудистый риск

### Резюме

**Цель исследования:** Оценить уровень N-терминального фрагмента прогормона мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) и его прогностическое значение у пациентов с разным объемом замещения при on-line гемодиализа (ГДФ).

**Материалы и методы:** В течение 16 месяцев проспективного исследования под наблюдением находились 68 пациентов (46 мужчин – 67,7%) с терминальной стадией хронической болезни почек (ХБПС5D), получающих программный гемодиализ (ПГД) методом on-line ГДФ. Всем пациентам на момент включения в исследование определен сывороточный уровень NT-proBNP. В зависимости от объема замещающего раствора выделены три группы пациентов: <69 л/нед.; 69-83 л/нед. и >83 л/нед. (при статистической обработке использовались средние значения объема замещения для каждого пациента за 16 месяцев).

**Результаты:** За период наблюдения новые сердечно-сосудистые события (ССС) зафиксированы у 25,6% пациентов. При этом ССС привели к летальному исходу почти в половине случаев (47,4%). Новые ССС чаще развивались у пациентов с уже имеющимися ССС до начала наблюдения ( $p < 0,05$ ). При этом не выявлено существенной разницы сывороточного уровня NT-proBNP и объема замещения у пациентов, имеющих ССС и не имеющих таковых до начала наблюдения ( $p > 0,05$ ). У пациентов, получающих ПГД методом on-line ГДФ, отмечаются меньшая частота ССС по мере увеличения квартиля фактического объема замещения ( $p < 0,05$ ). В группе с фактическим объемом замещения более 83 л/нед. уровень NT-proBNP существенно ниже, чем в группе 69-83 л/нед. ( $p < 0,05$ ), что может свидетельствовать о более благоприятном прогнозе. Частота ССС у пациентов, не достигающих скорректированного на площадь поверхности тела объема замещения, выше, чем у достигающих необходимого объема ( $p > 0,05$ ).

**Заключение:** Сердечно-сосудистые заболевания – по-прежнему частая причина летального исхода у пациентов на ПГД. Риск развития новых ССС на ПГД выше у пациентов, уже имеющих в анамнезе ССС. Объем замещения более 83 л/нед. может способствовать снижению частоты ССС у пациентов, получающих ПГД методом on-line ГДФ. Не выявлено различий уровня NT-proBNP

Адрес для переписки: Седов Дмитрий Сергеевич  
e-mail: dr.dmitrii.sedov@gmail.com

Corresponding author: Dmitrii S. Sedov  
e-mail: dr.dmitrii.sedov@gmail.com

у пациентов с разным объемом замещения после коррекции на площадь поверхности тела. Вопрос о необходимости учета индивидуальной площади поверхности тела при расчете целевого объема замещения при *on-line* ГДФ остается открытым.

### Abstract

*The aim of the study was to estimate the prognostic role of the level of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) in hemodialysis patients with different substitution volumes during on-line hemodiafiltration (HDF).*

*Materials and methods:* During the 16 months of the prospective study, 68 patients on maintenance haemodialysis (HD) by the *on-line* HDF method were under observation. The NT-proBNP serum level was measured for all patients at the time of enrolment. Patients were divided into three groups depending on the substitution volume: <69 l/week; 69-83 l/week and >83 l/week (the mean values of the substitution volume for 16 months were used in statistical analysis for each patient).

*Results:* New cardiovascular events (CVEs) were identified in 25.6% of patients, 47.4% of them were fatal. New CVEs developed more often in patients with CVEs before the start of observation ( $p<0.05$ ). There was no significant difference in the serum NT-proBNP level and the substitution volume in patients with CVEs and those without them before the start of observation ( $p>0.05$ ). In patients receiving *on-line* HDF, there was a lower frequency of CVEs as the quartile of the actual substitution volume increases ( $p<0.05$ ). In the group with an actual substitution volume of more than 83 l/week, the NT-proBNP level was significantly lower than in the 69-83 l/week group ( $p<0.05$ ), possibly leading to a more favourable prognosis. The frequency of CVEs in patients who did not reach the substitution volume corrected for body surface area (BSA) is higher than that in those who reach the required substitution volume ( $p>0.05$ ).

*Conclusion:* The risk of developing new CVEs on maintenance HD is higher in patients with a history of CVEs. The substitution volume of more than 83 l/week may reduce the frequency of CVEs in patients receiving maintenance HD using *on-line* HDF. There were no differences in NT-proBNP levels in patients with different substitution volume after correction for BSA. The need for accounting the individual BSA when calculating the target volume of substitution with *on-line* HDF remains unclear.

*Key words:* chronic kidney disease, hemodialysis, hemodiafiltration, NT-proBNP, substitution volume, cardiovascular risk

### Введение

На сегодняшний день конвекционные методы представляют собой наиболее инновационный вид заместительной почечной терапии (ЗПТ) [1]. Высокообъемная гемодиафильтрация (ГДФ) – один из конвекционных методов, широко применяемых в клинической практике. ГДФ на сегодняшний день является методом выбора для пациентов, нуждающихся в пожизненной ЗПТ, способствующим увеличению продолжительности жизни [2]. Считается, что за счет конвективного компонента ГДФ позволяет удалять среднелегкие вещества, в том числе  $\beta_2$ -микроглобулин, в отличие от гемодиализа (ГД), и именно это улучшает выживаемость пациентов [2-4]. Некоторые исследователи считают, что в улучшении прогноза при ГДФ *on-line* ключевую роль играет охлаждение экстракорпорального контура [4]. Поскольку самой частой причиной летального исхода на программном гемодиализе (ПГД) остаются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) [5, 6], всестороннее изучение как традиционных, так и специфических на программном гемодиализе факторов риска сердечно-сосудистых событий (ССС) по-прежнему актуально. Кроме того, продолжается поиск возможностей снизить риск развития ССС и улучшить прогноз в диализной популяции.

Одним из показателей адекватности процедуры ГДФ *on-line* является объем замещения [2, 7]. Несмотря на то, что в ряде масштабных исследований не выявлено существенных изменений выживаемости при использовании высокопоточной ГДФ, в некоторых исследованиях обнаружена тенденция к увеличению общей выживаемости при использовании ГДФ, особенно с большим объемом замещения [8]. Улучшение выживаемости при этом наблюдается в первую очередь за счет снижения частоты ССС.

Так как нет однозначных данных о том, какой именно объем замещения способствует увеличению выживаемости, продолжается поиск целевого объема замещения при ГДФ *on-line* для конкретного пациента. Внимание исследователей в основном сконцентрировано на оценке влияния разных конвекционных объемов на сердечно-сосудистую смертность [8]. В то же время, определенный интерес представляет изучение взаимосвязи объема замещения с доказанными предикторами ССС и неблагоприятного исхода на ПГД. Одним из таких предикторов является N-терминальный фрагмент прогормона мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) [9, 10]. Согласно современным представлениям, NT-proBNP рассматривается как маркер миокардиального стресса [11, 12]. В то же время, есть исследования, доказывающие кардиопротективную роль объема замещения на ПГД [4, 13]. Следовательно, сравнение уровней

прогормона у пациентов с различным объемом замещения может помочь объективно оценить влияние разных объемов замещения на миокард.

**Цель исследования** – оценить уровень N-терминального фрагмента прогормона мозгового натрийуретического пептида у пациентов с разным объемом замещающего раствора при *on-line* гемодиализации.

**Материал и методы.** В течение 16 месяцев проспективного исследования под наблюдением находились 68 пациентов (46 мужчин – 67,7%) с терминальной стадией хронической болезни почек (ХБПС5D). Все пациенты получали лечение ПГД в одном из амбулаторных диализных центров методом ГДФ *on-line* на аппарате искусственная почка с использованием бикарбонатного диализирующего раствора и высокопоточных диализаторов. Практически все пациенты получали адекватный диализ: 3 дня в неделю, не менее 4 часов эффективного времени за процедуру, фактическая доза диализа за сеанс гемодиализации ( $\text{spKt/V}$ ) > 1,4; недельный объем замещающего раствора > 63 л/нед. В качестве сосудистого доступа у 66 пациентов использовалась артерио-венозная фистула, у 2 – сосудистый протез.

Пациенты соответствовали критериям включения в исследование (возраст старше 18 лет; подписанное информированное согласие на участие в исследовании) и не имели критериев исключения из исследования (неудовлетворительная визуализация сердца при эхокардиографии (ЭхоКГ); клапанные пороки сердца (врожденные и/или приобретенные до начала заместительной почечной терапии); инфекционные заболевания (ВИЧ, гепатиты В и С, сепсис, инфекционный эндокардит, туберкулез и т.п.) или хронические заболевания в фазе обострения (язвенная болезнь, холецистит и т.п.); хроническая обструктивная болезнь легких; онкологические, лимфопролиферативные заболевания, в том числе в анамнезе.

Всем участникам исследования ежемесячно проводились стандартные клинико-биохимические исследования. Учитывая лабильность показателей на ПГД, при статистической обработке использовались средние значения лабораторных показателей и дозы диализа для каждого пациента за 16 месяцев. Всем пациентам на момент включения в исследование определен сывороточный уровень NT-proBNP методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА). Уровень прогормона исследовался на вторые сутки после процедуры гемодиализа. Референсной принимали концентрацию NT-proBNP < 200 пг/мл, которая определена в сыворотке крови 165 здоровых лиц в возрасте 20-50 лет (согласно инструкции, прилагаемой к использованному набору реагентов). В междиализный промежуток у всех пациентов определены стандартные эхокардиографические показатели и определен статус гидратации

методом биоимпедансометрии (БИМ). Учитывался статус гидратации на основании проведения БИМ во время одномоментного забора NT-proBNP.

Объем замещения для конкретного пациента с коррекцией на индивидуальную площадь поверхности тела (body surface area, BSA) рассчитывался по формуле: необходимый объем замещения =  $(21 \times \text{BSA}) / 1,73$ . Оценка индивидуальной BSA проводилась по формуле Гехана и Джорджа в соответствии с рекомендациями Европейского руководства по лучшей практике (European Best Practice Guidelines):  $\text{BSA (м}^2) = 0,0235 \times \text{рост (см)}^{0,42246} \times \text{вес (кг)}^{0,51456}$  [14].

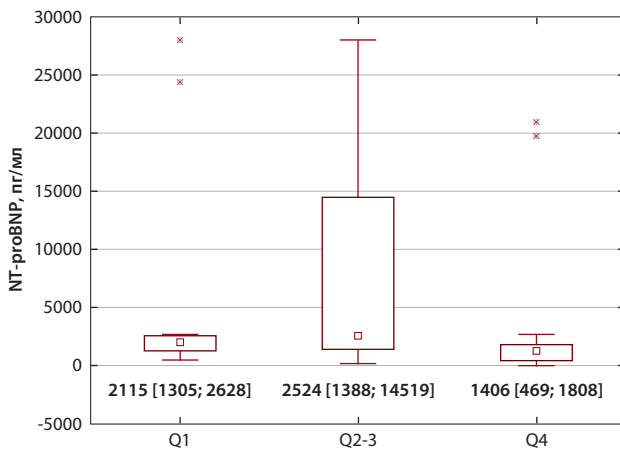
Статистическая обработка материала осуществлялась с использованием пакета программ IBM SPSS Statistics 23. Для описания признаков, распределение которых отличается от нормального, указаны медиана, нижний и верхний квартили (Med; 25-75%). Для оценки различий количественных признаков в нескольких независимых группах использован критерий Краскела-Уоллиса. Оценка различий частоты встречаемости признака в двух независимых группах проводилась с помощью четырехпольных таблиц с использованием точного критерия Фишера в случае, если ожидаемое явление принимало значение меньше 10. Если суммарное число наблюдений менее 20, при сравнении нескольких независимых групп, частота встречаемости признака указана в процентах (%). Кумулятивная частота ССС в зависимости от объема замещения при *on-line* ГДФ оценивалась с использованием метода Каплана-Мейера. Статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$ ;  $p < 0,1$  рассматривали как тенденцию к различию.

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Проведение исследования одобрено Этическим комитетом ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России.

## Результаты

В течение 16 месяцев ССС зафиксированы у 19 (25,6%) пациентов. В 10 (52,6%) случаях исход ССС оказался благоприятным. Структура ССС, которые не привели к летальному исходу: нарушения сердечного ритма и проводимости – у 7 (70%) пациентов, острый коронарный синдром – у 2 (20%), инфаркт миокарда – у 1 (10%) пациента. Фатальный исход был у 9 (47,4%) пациентов: инфаркт миокарда – у 4 (44,5%), внезапная сердечная смерть – у 3 (33,3%), инфаркт головного мозга – у 2 (22,2%) пациентов.

Согласно данным медицинской документации, у 15 (22%) пациентов на додиализных стадиях ХБП выявлены ССЗ: инфаркт миокарда у 9 (60%), стенокардия напряжения – у 3 (20%) пациентов, нарушения сердечного ритма – у 3 (20%), инфаркт мозга/тран-



**Диаграмма 1.** Уровень NT-proBNP в зависимости от недельного объема замещающего раствора у пациентов на программном гемодиализе (H (2, n=68)=7,57, p=0,02)

**Figure 1.** NT-proBNP serum level depending on the weekly volume of substitute in hemodialysis patients (H (2, n=68)=7,57, p=0,02)

зиторная ишемическая атака – у 4 (26,7%) больных. Новые ССС чаще развивались у пациентов с уже имеющимися до начала наблюдения ССС: 9/15 (60%) и 10/53 (18,5%) соответственно (F-критерий=9,8,  $ss=1$ ,  $p=0,002$ ). При этом не выявлено существенной разницы сывороточного уровня NT-proBNP и объема замещения у пациентов, имеющих ССС и не имеющих таковых до начала наблюдения ( $p>0,05$ ).

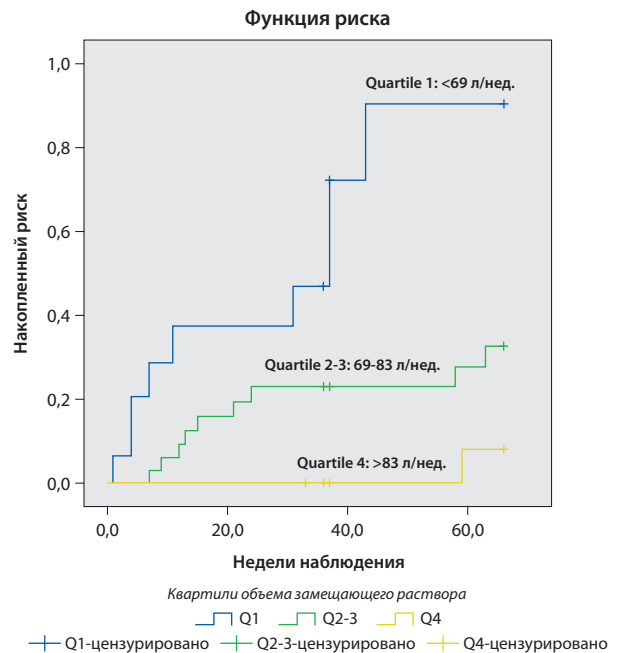
Все пациенты разделены по квартильному уровню недельного объема замещения на три группы: quartile 1: <69 л/нед. (n=16); quartile 2-3: 69-83 л/нед. (n=34); quartile 4: >83 л/нед. (n=18). Подробная характеристика исследуемой диализной популяции и сопоставляемых групп пациентов в зависимости от недельного объема замещения представлена в таблице 1. При сравнении указанных групп выявлены существенные различия по ряду эхокардиографических параметров (таблица 1), при этом наибольший интерес, с точки зрения анализа, представляет индекс массы миокарда левого желудочка (ИММ ЛЖ), который оказался наименьшим в группе пациентов с quartile 4 объема замещения. При попарном сравнении выявлена лишь тенденция к различию ИММ ЛЖ при сопоставлении quartile 2-3 и quartile 4 ( $p=0,06$ ).

Сывороточная концентрация прогормона существенно отличается у пациентов трех групп, разделенных согласно уровню недельного объема замещающего раствора (диаграмма 1). Однако при попарном сравнении различия концентрации NT-proBNP выявлены только между пациентами с объемом замещающего раствора 69-83 л/нед. и >83 л/нед. ( $p=0,006$ ). Тенденция к различию уровня прогормона обнаружена при сопоставлении прогормона у пациентов в группах <69 и >83 л/нед. ( $p=0,07$ ).

Частота ССС за период наблюдения у пациентов в группе с объемом замещающего раствора менее 69 л/нед. была выше, чем у пациентов в группе с объемом 69-83 л/нед. (56,3% и 26,5% соответственно). При этом у пациентов в группе с недельным объемом замещения более 83 л зафиксировано всего 1 ССС (5,6%) (диаграмма 2).

С клинической точки зрения, объем замещения 21 л за сеанс отличается для человека весом 50 кг и для высокого, крупного пациента весом 100 кг, что предполагает необходимость учета размера тела. В связи с этим проведено исследование уровня прогормона у пациентов с разным объемом замещения, рассчитанным с корректировкой на BSA. Для этого пациенты разделены на две группы: с фактическим объемом замещения, достигающим и не достигающим рассчитанного целевого объема с учетом BSA.

По результатам анализа 49 (72,1%) из 68 пациентов в течение периода наблюдения достигали целевого объема замещения. Не достигли необходимого объема замещения, рассчитанного с коррекцией на индивидуальную BSA, 19 (27,9%) пациентов. При сравнении медианы NT-proBNP между группами пациентов, достигающих и не достигающих целевого объема замещающего раствора, существенных различий не выявлено (2173 [987; 4823]



**Диаграмма 2.** Кривые Каплана-Мейера, демонстрирующие суммарную частоту сердечно-сосудистых событий в течение периода наблюдения среди диализных пациентов с недельным объемом замещающего раствора: <69 л/нед.; 69-83 л/нед. и >83 л/нед. (Log-Rank test,  $p=0,002$ )

**Figure 2.** The Kaplan-Meier curves demonstrating incidence of cardiovascular events during the observation period in dialysis patients with different weekly volume of substitution: <69 l/week; 69-83 l/week и >83 l/week (Log-Rank test,  $p=0,002$ )



Таблица 1 | Table 1

**Характеристика групп пациентов в зависимости от фактического объема замещения**  
**Characteristics of patient groups depending on the actual volume of substitution**

Характеристика	Все пациенты (n=68); Med;25-75%	ГДФ с Взамещения <69 л/нед (n=16); Med;25-75%	ГДФ с Взамещения 69-83 л/нед (n=34); Med;25-75%	ГДФ с Взамещения >83 л/нед (n=18); Med;25-75%	Сравнение групп пациентов в зависимости от недельного объема замещения; p value
Возраст, лет	58 [44;65]	53,5 [44,5;60]	59 [45,5;66]	58 [44;65]	p>0,05
Пол, % мужчин	46 (67,6%)	9 (56,3%)	26 (76,5%)	11 (61%)	-
Диализный стаж, мес	42 [18;85]	21,5 [7;44,5]	60 [23;102]	40,5 [19,5;65]	p=0,04*
Недельное время процедуры, мин	730 [725;736]	732 [726;737]	730 [724;736]	731 [725;734]	p>0,05
spKt/V	1,56 [1,48;1,7]	1,54 [1,47;1,7]	1,6[1,5;1,7]	1,6 [1,5;1,7]	p>0,05
Альбумин, г/л	42 [40,5;43,2]	42,4 [40,9;43,3]	42 [40,3;43]	41,8 [40,7;43]	p>0,05
Гемоглобин, г/л	113 [108;124]	109,8 [105;120]	114,8 [108;130]	114,7 [107;125]	p>0,05
Скорость катаболизма белка, г/кг/день	1 [0,9;1,2]	1,1 [0,9;1,2]	1,05[0,9;1,2]	0,9 [0,9;1,1]	p>0,05
Индекс тощей массы, кг/м <sup>2</sup>	13,7 [11,7;15,9]	12,8 [11,8;14,3]	14,2 [12,1;16,3]	13 [10,3;14,7]	p>0,05
Фосфор, ммоль/л	1,56 [1,37;1,76]	1,5 [1,3;1,8]	1,6 [1,4;1,8]	1,6 [1,3;1,7]	p>0,05
Общий кальций, ммоль/л	2,2 [2,1;2,3]	2,23 [2,09;2,3]	2,2 [2,1;2,3]	2,2 [2,08;2,3]	p>0,05
C-реактивный белок, мг/л	5 [2,4;9,9]	3,4 [0,9;10,4]	5,3 [2,4;10,2]	5,1 [3,9;9,8]	p>0,05
Ферритин, нг/мл	648 [262;1111]	562 [263;790]	674,5 [380;1438]	727 [97;1125]	p>0,05
Паратиреоидный гормон, пг/мл	422 [275;503]	396 [311;448]	433 [275;563]	379 [230;494]	p>0,05
Додиализное САД, мм рт. ст.	139 [128;148]	139 [128;145]	141 [130;154]	135 [119;143]	p>0,05
Индекс коморбидности Чарлсон (скорректированный на возраст)	6 [3;7]	4 [3;7]	5,5 [3;7]	6 [5;9]	p>0,05
ММЛЖ, г	282 [236;331]	262 [229;320]	298 [263;340]	247 [219;320]	p>0,05
ИММ ЛЖ, г/м	136 [121;164]	133 [118;156]	144 [133;170]	122,5 [112;144,5]	p=0,03*
ФВ ЛЖ, %	61 [53,5;65,5]	61 [47;65]	61 [52;66]	60,8 [58;65]	p>0,05
КДР, см	5,5 [5,1;5,7]	5,47 [5,14;5,7]	5,52 [5,1;5,9]	5,3 [5;5,6]	p>0,05
КСР, см	3,6 [3,3;4,1]	3,7 [3,3;4,1]	3,6 [3,4;4,1]	3,5 [3,2;3,9]	p>0,05
КДО, см	149,5 [126;172]	146 [122;168]	152 [137;181]	135 [115;156]	p=0,07**
КСО, см	56,5 [46;72]	58 [44;67]	60 [48;73]	51 [39;61]	p>0,05
Толщина ЗС ЛЖ, см	1,21 [1,13;1,3]	1,2 [1,1;1,4]	1,23 [1,17;1,31]	1,17 [1,1;1,3]	p>0,05
Толщина МЖП, см	1,24 [1,13;1,38]	1,26 [1,1;1,4]	1,2 [1,17;1,4]	1,2 [1,1;1,4]	p>0,05
Левое предсердие, см	4,23 [3,9;4,6]	4,43 [4,4;8]	4,3 [4,4;6]	3,9 [3,7;4,5]	p>0,05
Правое предсердие, см	4,1 [3,9;4,5]	4 [3,8;4,5]	4,2 [4,4;5]	3,9 [3,8;4,34]	p>0,05
Толщина ПСПЖ, см	0,53 [0,5;0,58]	0,52 [0,49;0,59]	0,55 [0,5;0,58]	0,5 [0,49;0,54]	p>0,05
Раскрытие в систолу аортального клапана, см	1,76 [1,6;1,94]	1,65 [1,55;1,74]	1,76 [1,6;1,81]	2 [1,9;2]	p=0,02*
СДЛА, мм рт.ст.	35 [29;46,2]	35 [28,5;48,5]	36,5 [32;48]	29 [25;39]	p>0,05
Нижняя полая вена, см	2 [1,8;2,2]	2,1 [1,9;2,5]	1,9 [1,8;2,1]	2 [1,8;2,2]	p>0,05
NT-proBNP, пг/мл	2173 [987;4823]	2115 [1304;2628]	2524 [1384;14519]	1406 [469;1808]	p=0,02*
Доля пациентов с гипергидратацией по данным БИМ, %	14 (20,6%)	4 (25%)	9 (26,5%)	1 (5,6%)	-
Частота развития ССС, n (%)	19 (28%)	9 (56,3%)	9 (26,5%)	1 (5,6%)	-
Доля пациентов с систолической дисфункцией (ФВ ЛЖ < 50%), n (%)	14 (20,6%)	4 (25%)	7 (20,6%)	3 (16,7%)	-

\* p<0,05. \*\* p<0,1. При p<0,05 приводится точная значимость критерия. Критерий  $\chi^2$  Пирсона не применялся, так как число наблюдений меньше 5 в более чем в 20% ячеек.

**Сокращения:** ГДФ – гемодиализация; САД – систолическое артериальное давление; ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка; ИММ ЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; КДР – конечный диастолический размер, КСР – конечный систолический размер; КДО – конечный диастолический объем; КСО – конечный систолический объем; ЗС ЛЖ – задняя стенка левого желудочка; МЖП – межжелудочковая перегородка; ПЖ – правый желудочек; ПСПЖ – передняя стенка ПЖ; СДЛА – Систолическое давление в легочной артерии; NT-proBNP – N-терминальный фрагмент прогормона мозгового натрийуретического пептида; БИМ – биоимпедансометрия; ССС – сердечно-сосудистые события.

и 2179 [1189; 2721] соответственно,  $p=0,8$ ). Однако, ССС развивались чаще у пациентов, не достигавших целевого объема на BSA: 8 (42%) из 19 и 11 (22,4%) из 49 соответственно ( $p>0,05$ ).

### Обсуждение

ССС по-прежнему являются частым и потенциально фатальным осложнением у пациентов на программной экстракорпоральной терапии. Более половины ССС, возникших у пациентов, получающих ПГД, привели к летальному исходу. Без сомнений, данный факт свидетельствует об актуальности темы профилактики ССС на ПГД.

Представленные результаты исследования демонстрируют, что уровень NT-proBNP у пациентов с разным фактическим объемом замещающего раствора существенно отличается. Наиболее значимые отличия концентрации прогормона наблюдаются между пациентами с объемом 69-83 л/нед. и  $>83$  л/нед. ( $p<0,05$ ). Примечательно, что в группе квартиль 4 оказалось наименьшее значение медианы прогормона и выявлено всего одно ССС за исследуемый период. ИММ ЛЖ также был наименьшим у пациентов в группе с объемом замещения  $>83$  л/нед., что может быть объективным выражением кардиопротективного эффекта замещающего раствора и именно этот объем может способствовать снижению частоты ССС при ГДФ. Выявленные закономерности наглядно подтверждают важность изучения такого параметра адекватности процедуры ГДФ как объем замещения.

Определенный интерес представляет вариабельность объема замещения в исследуемой популяции пациентов. Значительная вариабельность объема замещения может быть обусловлена множеством факторов: особенностями сосудистого доступа; междиализной прибавкой и уровнем гемоглобина, способными привести к гемоконцентрации и тромбированию пор диализной мембраны в конце процедуры ГДФ; площадью диализной мембраны; интрадиализной антикоагуляцией и т.д. Для объяснения причины вариабельности объема замещающего раствора необходим многофакторный анализ, что не является целью данного исследования, поскольку оценивался фактический объем замещения пациентов конкретной диализной популяции.

Стоит отметить, что на достижение необходимого объема замещения практически не повлияла исходная сердечно-сосудистая патология. В пользу данного предположения свидетельствует отсутствие разницы объема замещения и уровня прогормона у пациентов, имеющих и не имеющих ССС до начала наблюдения.

Полученные данные указывают на ценность определения NT-proBNP у пациентов, получающих ЗПТ методом ГДФ. При обнаружении высоких значений прогормона в сочетании с низким

квартилем объема замещения пациента следует отнести к группе высокого риска неблагоприятного исхода, тщательно проанализировать факторы, которые влияют на достижение данного параметра адекватности процедуры ГДФ и произвести их переоценку (вид диализатора, скорость кровотока, гематокрит и т.д.). После коррекции модифицируемых факторов исследование прогормона в динамике позволит оценить произошло ли снижение уровня NT-proBNP, что в долгосрочной перспективе может отражать снижение риска неблагоприятного исхода.

Требует обсуждения вопрос о необходимости коррекции объема замещающего раствора на индивидуальную BSA. С одной стороны, отсутствие разницы концентрации прогормона между пациентами, достигающими и не достигающими целевого объема замещения, снижает значение объема замещающего раствора в качестве фактора, улучшающего прогноз. С другой стороны, частота развития ССС среди пациентов, не достигавших скорректированного объема замещения, была выше, чем у пациентов, достигающих необходимого объема (42% и 22,4% соответственно), хотя различия и оказались статистически не значимы. Однако, учитывая сравнительно небольшую величину выборки, отсутствие различий уровня NT-proBNP может быть обусловлено сравнением небольших групп пациентов. Необходимо провести более масштабные исследования для получения однозначных результатов.

Таким образом, у пациентов с более высоким квартилем объема замещения как до, так и после коррекции на индивидуальную BSA, отмечалась меньшая частота ССС.

### Заключение

Риск развития ССС на ПГД выше у пациентов, уже имеющих в анамнезе ССС. В представленном исследовании более высокие квартили объема замещения при ГДФ *on-line* ассоциированы с улучшением прогноза за счет снижения частоты ССС. Объем замещения  $>83$  л/нед. может способствовать снижению частоты ССС у пациентов на ГДФ, а низкий уровень NT-proBNP у пациентов с большим фактическим объемом замещения может свидетельствовать о более благоприятном прогнозе. Не выявлено существенных различий уровня прогормона у пациентов с разным объемом замещающего раствора после коррекции на индивидуальную BSA. Вопрос о необходимости учета индивидуальной BSA при расчете целевого объема замещения у пациентов, получающих ГДФ *on-line*, по-прежнему остается открытым.

### Ограничения

Исследование проведено на сравнительно небольшой выборке пациентов, взятых под наблюдение

ние на разных сроках диализной терапии. Высокая коморбидность у пациентов, получающих ПГД, и многообразие факторов, потенциально способных повлиять на вариабельность исследуемых параметров (NT-proBNP, объем замещения), диктует необходимость изучения полученных результатов на большей выборке пациентов в течение длительного периода времени и с использованием методов многофакторного анализа. Следует проявлять осторожность при экстраполяции полученных в настоящей работе выводов на пациентов других диализных популяций.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов**

*The authors declare no conflict of interest*

### Список литературы

1. Румянцев А.И. Инновации в гемодиализе. Нефрология и диализ. 2019; 21(2): 199-212.  
*Rumiantsev A.Sh.* Innovation in hemodialysis. *Nephrology and Dialysis*. 2019; 21(2): 199-212. DOI: 10.28996/2618-9801-2019-2-199-212.
2. *Canaud B, Köhler K, Sichart JM, Möller S.* Global prevalent use, trends and practices in haemodiafiltration. *Nephrol Dial Transplant*. 2020;35(3):398-407. DOI:10.1093/ndt/gfz005.
3. *Locatelli F, Karaboyas A, Pisoni RL, et al.* Mortality risk in patients on hemodiafiltration versus hemodialysis: a 'real-world' comparison from the DOPPS. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33(4):683-689. doi:10.1093/ndt/gfx277.
4. *John T, Daugirdas.* Lower cardiovascular mortality with high-volume hemodiafiltration: a cool effect? *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2016;31(6): 853-856. DOI:10.1093/ndt/gfv412.
5. *Седов А.С., Федотов Э.А., Ребров А.П.* NT-proBNP и сердечно-сосудистые события у пациентов на программном гемодиализе. *Кардиология: новости, мнения, обучение*. 2019. 7 (4): 18-23.  
*Sedov D.S., Fedotov E.A., Rebrov A.P.* NT-proBNP and cardiovascular events in hemodialysis patients. *Cardiology: News, Opinions, Training*. 2019;7(4): 18-23. DOI: 10.24411/2309-1908-2019-14003.
6. *Kim H, Kim K.H., Ahn S.V., et al.* Risk of major cardiovascular events among incident dialysis patients: A Korean national population-based study. *Int J Cardiol*. 2015;198:95-101. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.06.120.
7. Ассоциация нефрологов Научное общество нефрологов России. Хроническая болезнь почек (Клинические рекомендации) [Электронный ресурс];2019. URL:[http://nonr.ru/wp-content/uploads/2020/01/Clin\\_guidelines\\_CKD\\_24.11\\_final-3-3.pdf](http://nonr.ru/wp-content/uploads/2020/01/Clin_guidelines_CKD_24.11_final-3-3.pdf) (дата обращения: 01.10.2020).
8. *Canaud B, Vienken J, Ash S, Ward RA, Kidney Health Initiative HDF Workgroup.* Hemodiafiltration to Address Unmet Medical Needs ESKD Patients. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology: CJASN*. 2018 Sep;13(9):1435-1443. DOI: 10.2215/cjn.12631117.
9. *Седов А. С., Федотов Э. А., Ребров А. П.* Диагностическое значение N-терминального фрагмента прогормона мозгового натрийуретического пептида у пациентов на программном гемодиализе. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(1):3621.  
*Sedov D. P., Fedotov E. A., Rebrov A. P.* Diagnostic value of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in hemodialysis patients. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(1):3621. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-1-3621.
10. *Chen YH, Fu YC, Wu MJ.* NT-ProBNP Predicts Total Mortality, Emergency Department Visits, Hospitalization, Intensive-Care Unit Admission, and Cardiovascular Events in Hemodialysis Patients. *J Clin Med*. 2019;8(2):238. doi:10.3390/jcm8020238.
11. *Шилляева Н.В., Шукин Ю.В., Лимарева А.В., Данильченко О.П.* Биомаркеры миокардиального стресса и фиброза в определении клинических исходов у пациентов с сердечной недостаточностью, перенесших инфаркт миокарда. *Российский кардиологический журнал*. 2018;(1):32-36.  
*Shilyaeva N.V., Shchukin Y.V., Limareva L.V., Danilchenko O.P.* Biomarkers of myocardial stress and fibrosis for clinical outcomes assessment in post myocardial infarction heart failure patients. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(1):32-36. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-1-32-36>.
12. *Медведева Е.А., Суркова Е.А., Лимарева А.В., Шукин Ю.В.* Молекулярные биомаркеры в диагностике, стратификации риска и прогнозировании хронической сердечной недостаточности. *Российский кардиологический журнал*. 2016;(8):86-91.  
*Medvedeva E.A., Surkova E.A., Limareva L.V., Shchukin Yu.V.* Molecular biomarkers for diagnostics, risk stratification and prediction of chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;(8):86-91. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2016-8-86-91>.
13. *Mostovaya IM, Bots ML, van den Dorpel MA et al.* A randomized trial of hemodiafiltration and change in cardiovascular parameters. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014; 9: 520-526.
14. *Unruh ML, Larive B, Eggers PW, et al.* The effect of frequent hemodialysis on self-reported sleep quality: Frequent Hemodialysis Network Trials. *Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association – European Renal Association*. 2016 Jun;31(6):984-991. DOI: 10.1093/ndt/gfw062.

Дата получения статьи: 08.10.2020

Дата принятия к печати: 06.01.2021

Submitted: 08.10.2020

Accepted: 06.01.2021