



# Выбор времени начала диализной терапии при ХБП 5 стадии

**Нет конфликта интересов**

Андрусёв А.М.  
ГБУЗ «ГКБ №52 ДЗМ»  
Кафедра нефрологии ФТДО МГМСУ  
Российское Диализное Общество  
-Хабаровск 28.09.2018-

# Международная классификация болезней 10

- 1893 - Жак Бертильон (Jacques Bertillon) предлагает Классификацию причин смерти
- 1898 - Американская ассоциация общественного здравоохранения предлагает принять классификацию Бертильона, как Международную классификацию болезней (с пересмотром каждые 10 лет)
- 1989 - Международная конференция ВОЗ предложила Десятый пересмотр МКБ, одобрена 43-й Всемирной ассамблеей здравоохранения

МКБ10 версия:	
1999-2007	<p><b><u>N18 Хроническая почечная недостаточность</u></b></p> <p><b>N18.0</b> Терминальная стадия поражения почек</p> <p><b>N18.8</b> Другие проявления хронической почечной недостаточности</p> <p><b>N18.9</b> Хроническая почечная недостаточность неуточненная</p>
2007-2018	<p><b><u>N18 Хроническая болезнь почек</u></b></p> <p><b>N18.0</b> – исключен</p> <p><b>N18.1</b> – ХБП 1 ст. СКФ <math>\geq 90</math> мл/мин</p> <p><b>N18.2</b> – ХБП 2 ст. СКФ 60-89 мл/мин</p> <p><b>N18.3</b> - ХБП 3 ст. СКФ 30-59 мл/мин</p> <p><b>N18.4</b> - ХБП 4 ст. СКФ 15-29 мл/мин</p> <p><b>N18.5</b> – ХБП 5 ст.</p> <p>Терминальная стадия болезни почек:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>-недостаточность трансплантата</li><li>-не уточненной этиологии</li><li>-на диализе</li><li>-без диализа или трансплантата</li></ul> <p><b>N18.9</b> Хроническая почечная недостаточность неуточненная</p> <p><a href="http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2015/en#/N17-N19">http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2015/en#/N17-N19</a></p>

# Методики оценки СКФ: что мы знаем?

- Среднеарифметическое клиренсов мочевины и креатинина/ $1,73 \text{ м}^2$
- Клиренс креатинина, определенный после блокады его канальцевой секреции
- **Клиренс инулина**
- Методики с радиоактивными индикаторами (иоксенол, иоталамат, EDTA)

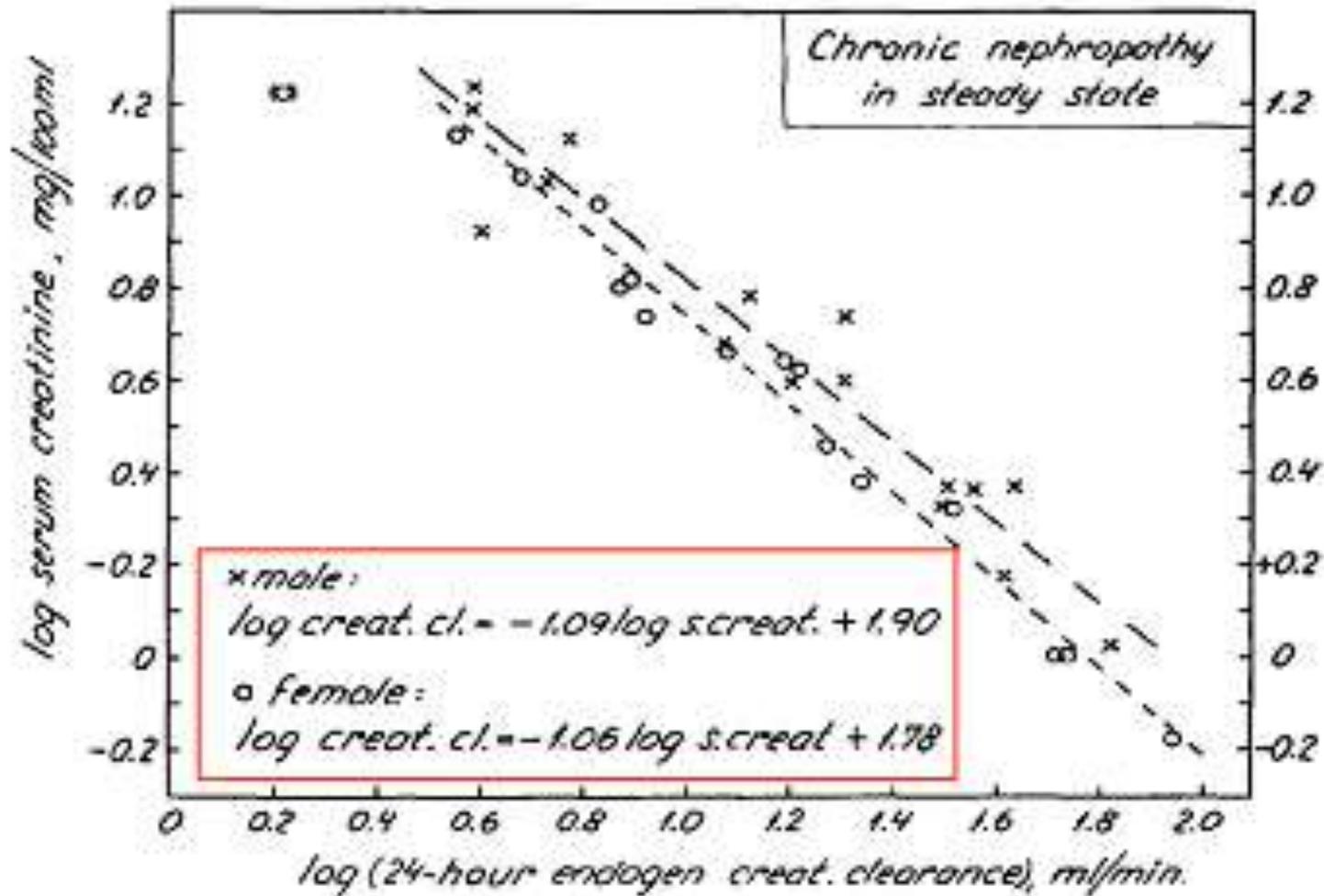
# Методики оценки СКФ: что мы знаем?

- Среднеарифметическое клиренсов мочевины и креатинина/1,73 м<sup>2</sup>
- Клиренс креатинина, определенный после блокады его канальцевой секреции
- Клиренс инулина
- Методики с радиоактивными индикаторами (иоксенол, иоталамат, EDTA)
- **В реальной клинической практике - расчетные методики (1957-2018):**

- ✓ Effersøe
- ✓ Hull
- ✓ Mawer
- ✓ Bjornsson
- ✓ Rule
- ✓ Davis–Chandler
- ✓ Jelliffe-1
- ✓ Jelliffe-2
- ✓ Ibrahim
- ✓ Gates
- ✓ Walser
- ✓ Edwards–Whyte
- Cockcroft–Gault
- MDRD
- CKD-EPI

# Формула Effersøe

Effersøe P. «Relationship between endogenous 24-hour creatinine clearance and serum creatinine concentration in patients with chronic renal disease».



# Формула Cockcroft-Gault

**Prediction of Creatinine Clearance from Serum Creatinine.**

**Cockcroft D.W. Gault M.H.**

Abstract:

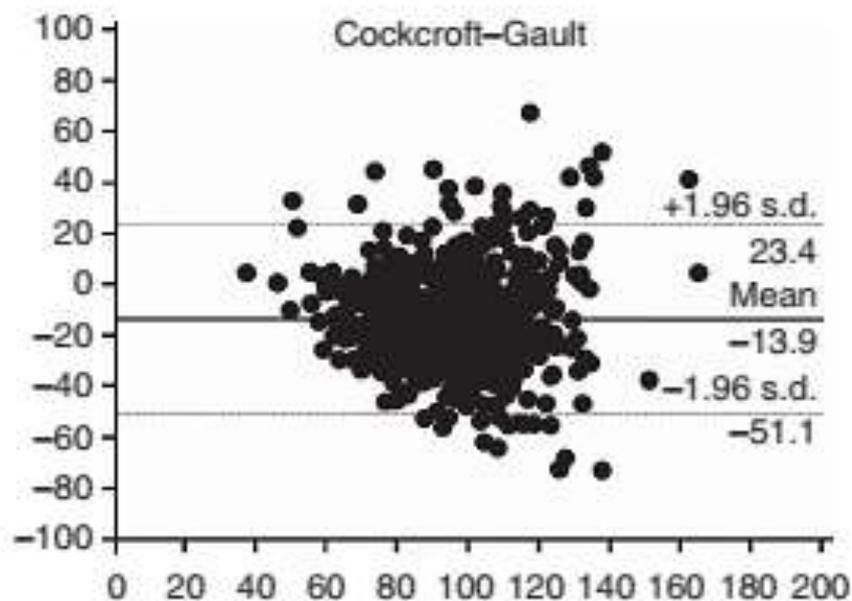
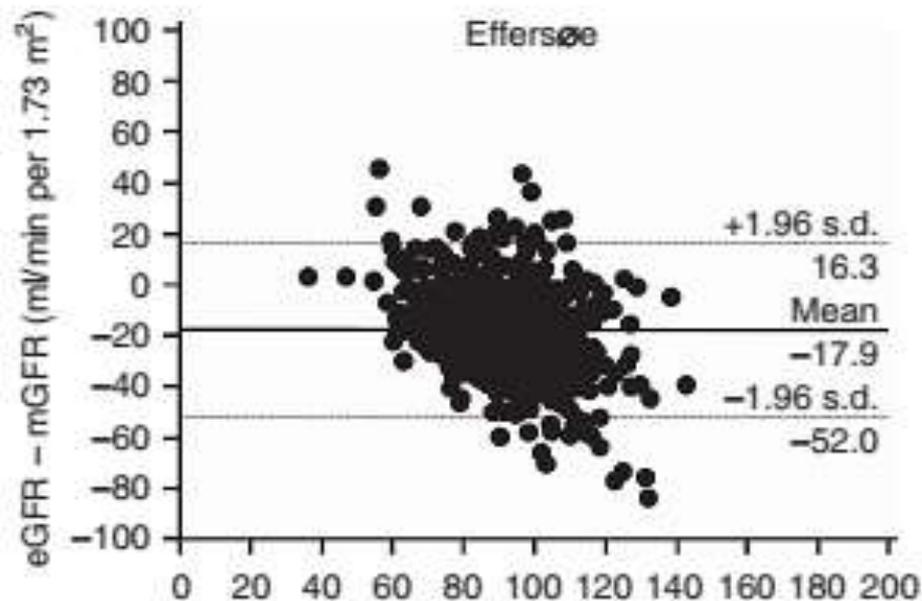
*A formula has been developed to predict creatinine clearance (Ccr) from serum creatinine (Scr) in adult males:  $Ccr = (140 - age) (wt\ kg)/72 \times Scr(mg/100ml)$  (15% less in females). Derivation included the relationship found between age and 24-hour creatinine excretion/kg in 249 patients aged 18–92.*

**«Формула была разработана с целью предсказания клиренса креатинина по уровню креатинина плазмы у взрослых пациентов:**

$$Ccr = (140 - \text{возраст}) \times \text{вес (кг)} / 72 \times \text{Scr (мг/100мл)} (\times 0,85 \text{ для женщин})$$

**Разработана на основании анализа связи между возрастом и 24-часовой экскреции креатинина /кг у 249 пациентов в возрасте 18–92 года»**

# Предсказательная способность расчетных формул СКФ Effersøe 1957 vs Cockcroft-Gault 1976



# Формула Cockcroft-Gault: ограничения использования

Европейские рекомендации по оптимальной практике гемодиализа:

## Рекомендация I.1.1

**...Уравнение Cockcroft-Gault или графики обратных значений креатинина не должны использоваться при СКФ менее 30 мл/мин или для определения необходимости диализа....** (Уровень доказанности: A)

## Рекомендация I.1.3

СКФ должна оцениваться только при помощи методик, подходящих для больных с выраженной почечной недостаточностью. Предпочтительным признается определение СКФ по клиренсам креатинина и мочевины.....

Другие примеры приемлемых методик определения СКФ:

**уравнение MDRD**

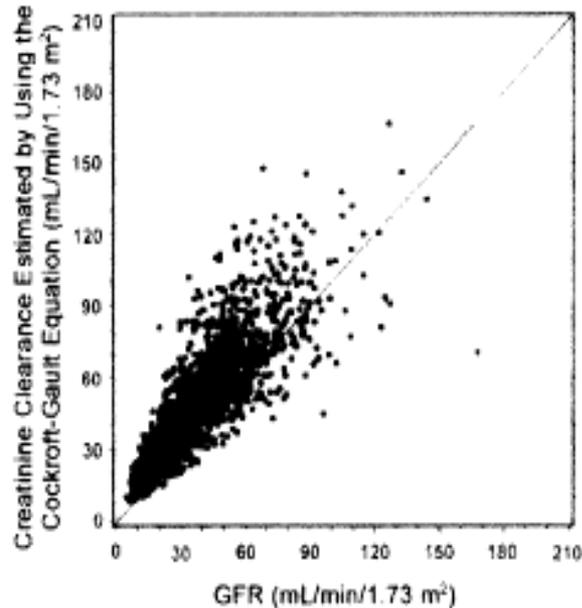
методики с индикатором.....

# Формула Modification of Diet in Renal Disease - 1999

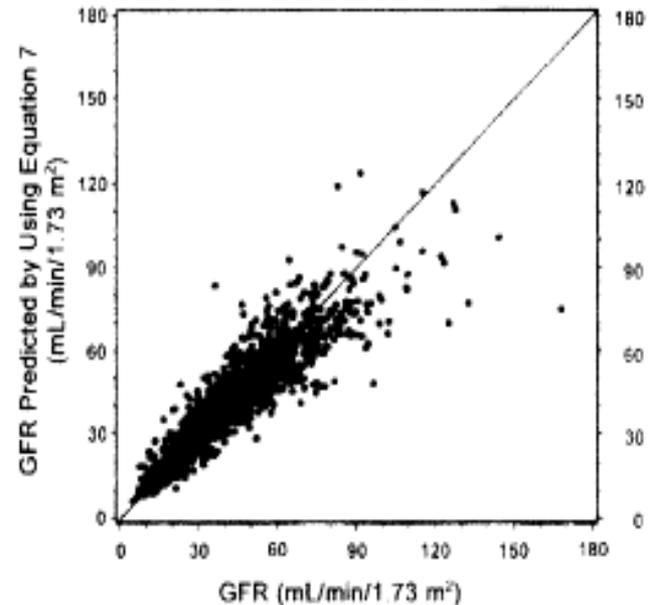
I. СКФ =  $170 \times (\text{Screat} \times 0,0113)^{-0,999} \times \text{возраст}^{-0,176} \times (\text{Sur} \times 2,8)^{-0,17} \times \text{альбумин}^{0,318}$   
x 0,762 для женщин)  
x 1,18 для представителей негроидной массы расы

II. СКФ =  $186 \times (\text{Screat} \times 0,0113)^{-1,154} \times \text{возраст}^{-0,203}$   
x 0,742 для женщин  
x 1,210 для представителей негроидной расы

# СКФ: соотношение между расчетной и измеренной (по клиренсу $^{125}\text{I}$ -иоталамата, n=1628)



**Cockcroft-Gault**  
**(R<sup>2</sup> = 84.2%)**



**MDRD Study**  
**(R<sup>2</sup> = 90.3%)**

# Формула СКД-ЕПИ 2009

The **C**hronic **K**idney **D**isease **E**pidemiology Collaboration (CKD-EPI) is a research group established by the National Institutes of Diabetes, Digestive and Kidney Disease (26 studies, n=12 150)

$$\text{СКФ} = 141 \times \min(\text{Scr}/\kappa, 1)^\alpha \times \max(\text{Scr}/\kappa, 1)^{-1.209} \times 0.993^{\text{возр}} \times [1.018 \text{ жен}] [1.159 \text{ чернокож.}]$$

κ для жен = 0.7

κ для муж. = 0.9

α для жен = -0.329.

α для муж. = -0.411

min – миним. Scr/κ (или 1)

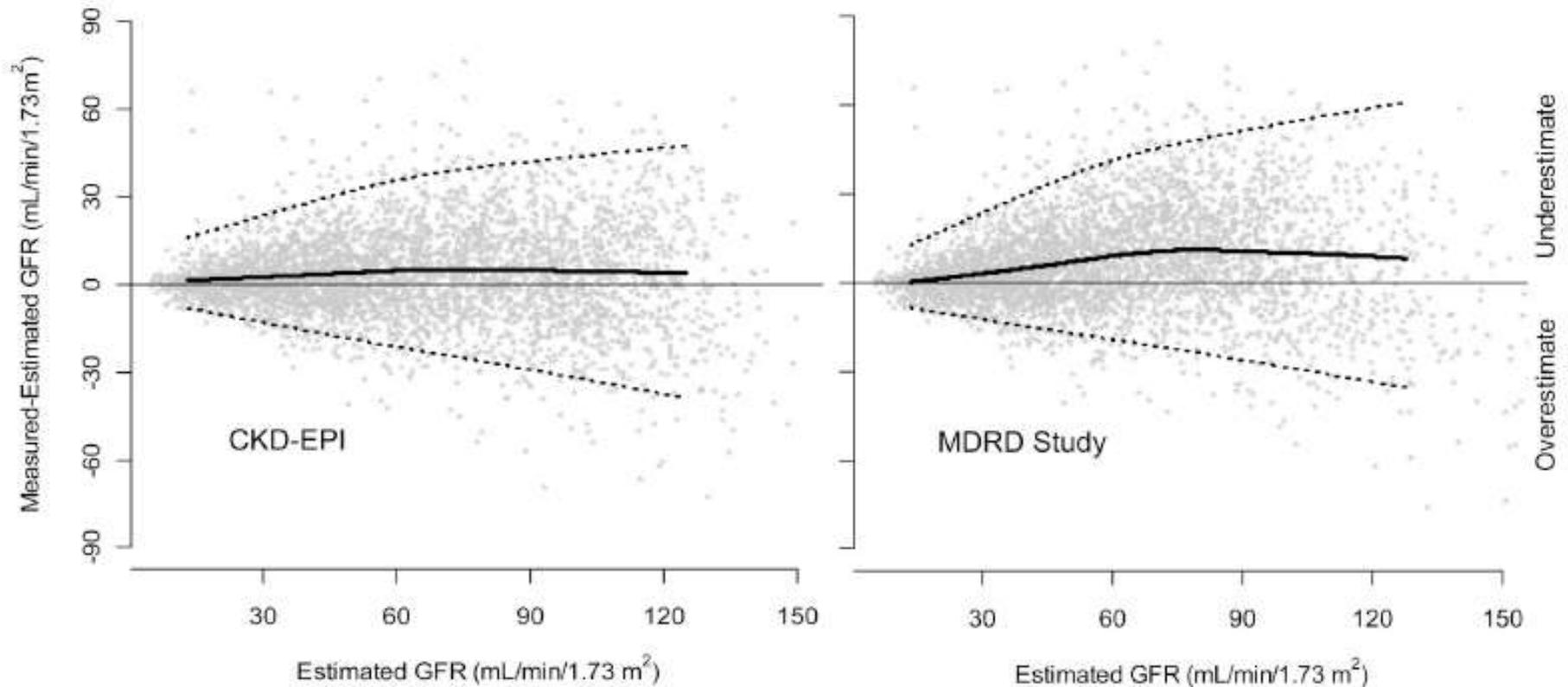
max – максим. Scr/κ (или 1)

## The CKD-EPI Equation for Estimating GFR on the Natural Scale\*

Race and Sex	Serum Creatinine μmol/L (mg/ dL)	Equation	
Black	Female	≤62 (≤0.7)	$\text{GFR} = 166 \times (\text{Scr}/0.7)^{-0.329} \times (0.993)^{\text{Age}}$
		>62 (>0.7)	$\text{GFR} = 166 \times (\text{Scr}/0.7)^{-1.209} \times (0.993)^{\text{Age}}$
	Male	≤80 (≤0.9)	$\text{GFR} = 163 \times (\text{Scr}/0.9)^{-0.411} \times (0.993)^{\text{Age}}$
		>80 (>0.9)	$\text{GFR} = 163 \times (\text{Scr}/0.9)^{-1.209} \times (0.993)^{\text{Age}}$
White or other	Female	≤62 (≤0.7)	$\text{GFR} = 144 \times (\text{Scr}/0.7)^{-0.329} \times (0.993)^{\text{Age}}$
		>62 (>0.7)	$\text{GFR} = 144 \times (\text{Scr}/0.7)^{-1.209} \times (0.993)^{\text{Age}}$
	Male	≤80 (≤0.9)	$\text{GFR} = 141 \times (\text{Scr}/0.9)^{-0.411} \times (0.993)^{\text{Age}}$
		>80 (>0.9)	$\text{GFR} = 141 \times (\text{Scr}/0.9)^{-1.209} \times (0.993)^{\text{Age}}$

A.S. Levey, L.A. Stevens, C.H. Schmid *et al*: for the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI); *Ann Intern Med.* 2009 May 5; 150(9): 604–612

# СКФ: соотношение между расчетной и измеренной (по клиренсу $^{125}\text{I}$ -иоталамата, n=1628)



A.S. Levey, L.A. Stevens, C.H. Schmid *et al*: for the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI); *Ann Intern Med.* 2009 May 5; 150(9): 604–612

**Начало диализа при ХБП 5 ст.:**

**показатель СКФ в рекомендациях  
и в клинической практике**

# Как начинать диализ?

## **Концепция постепенного начала:**

- Раннее начало с постепенным увеличением дозы диализа в зависимости от скорости убывания остаточной функции почек и BSA м<sup>2</sup>

## **Концепция «полной дозы»:**

- Начало диализа «вовремя», в полной дозе при определенном уровне остаточной функции почек

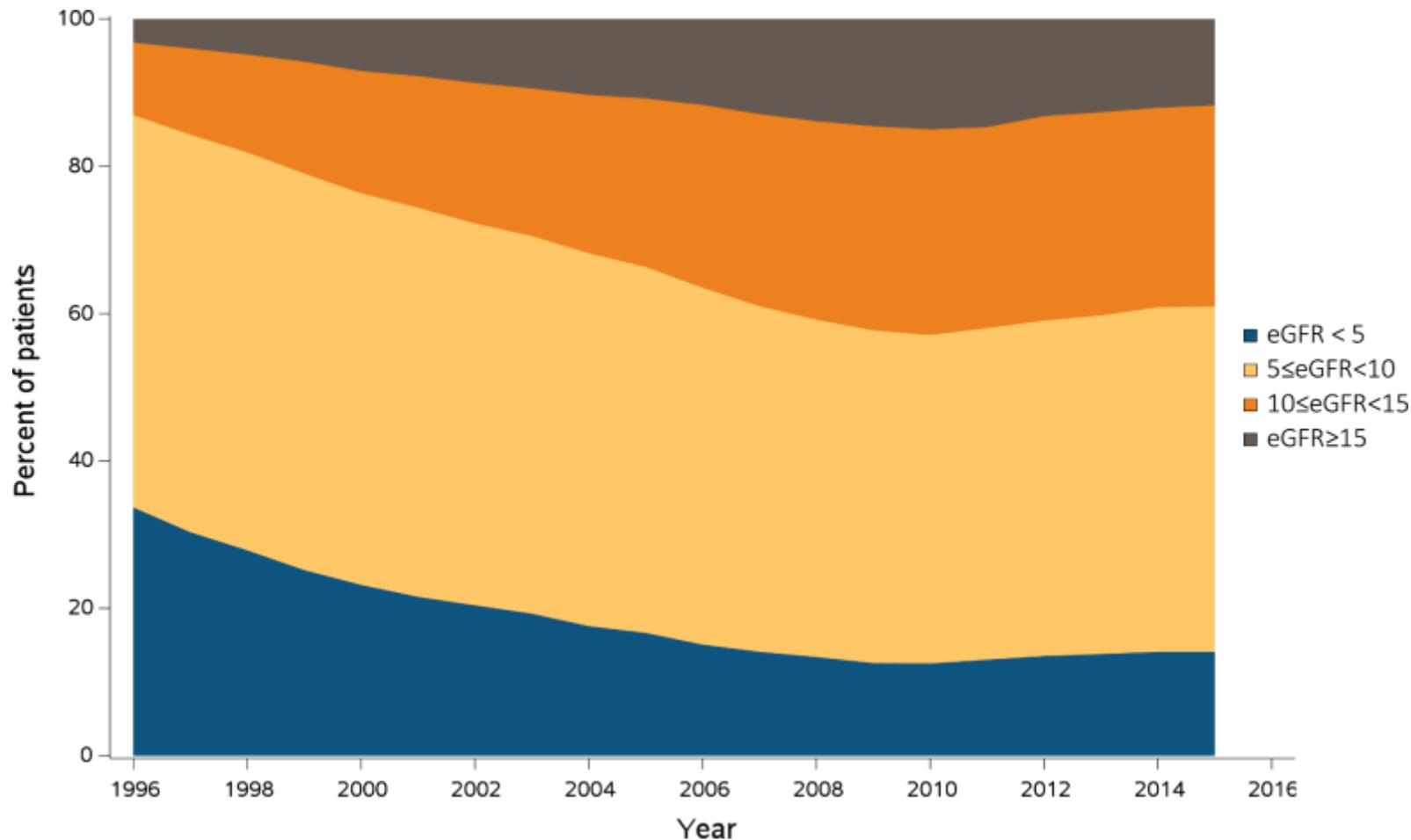
# CANUSA 1996

- **Исходная СКФ: снижение на каждые 5 л/нед./1.73 м<sup>2</sup> (0,49 мл/мин) повышает ОР смерти на 12% (RR 0.88; 95% CI: 0.83; 0.94, p<0.01)**
- **Исходный диурез: снижение объема мочи на каждые 250 мл/сут. повышает ОР смерти на 36% (RR 0.64; 95% CI: 0.51: 0.80, p<0.01)**
- **Пороговое значение СКФ для группы с плохим прогнозом: <6 мл/мин.**

# Рекомендации по началу заместительной почечной терапии: 1997-2002

Рекомендации:	СКФ
Dialysis Outcomes Quality Initiative (DOQI-1997)	10,5 мл/мин
Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI-2002)	15 мл/мин
European Best Practice Guidelines for Haemodialysis (2002)	8-10 мл/мин
Рекомендации Канадского общества нефрологов (1999)	8-12 мл/мин
CARI – Австралия (2002)	12 мл/мин

# Распределение пациентов по уровню СКФ при начале ЗПТ в 1996-2015 в США



Data Source: Special analyses, USRDS ESRD Database. Population only includes incident cases with CMS form 2728. eGFR calculated using the CKD-EPI equation (CKD-EPI eGFR (ml/min/1.73 m<sup>2</sup>)) for those aged ≥18 and the Schwartz equation for those aged <18. Abbreviations: CKD-EPI; chronic kidney disease epidemiology calculation; eGFR, estimated glomerular filtration rate; ESRD, end-stage renal disease.

# Летальность ниже при позднем начале диализа? (СКФ $\leq$ 5 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>)

автор, год                      Группа СКФ $\leq$ 5 мл/мин                      n/p

B. Wilson et al, 2007 <sup>1</sup>	Летальность (2 г.) ниже	n=271 p=0.022
S. Wright et al, 2010 <sup>2</sup>	ОР смерти ниже	n=896 546 p=<0.001
Lassalle et al, 2010 <sup>3</sup>	ОР смерти ниже	n=11 685 p < 0.05

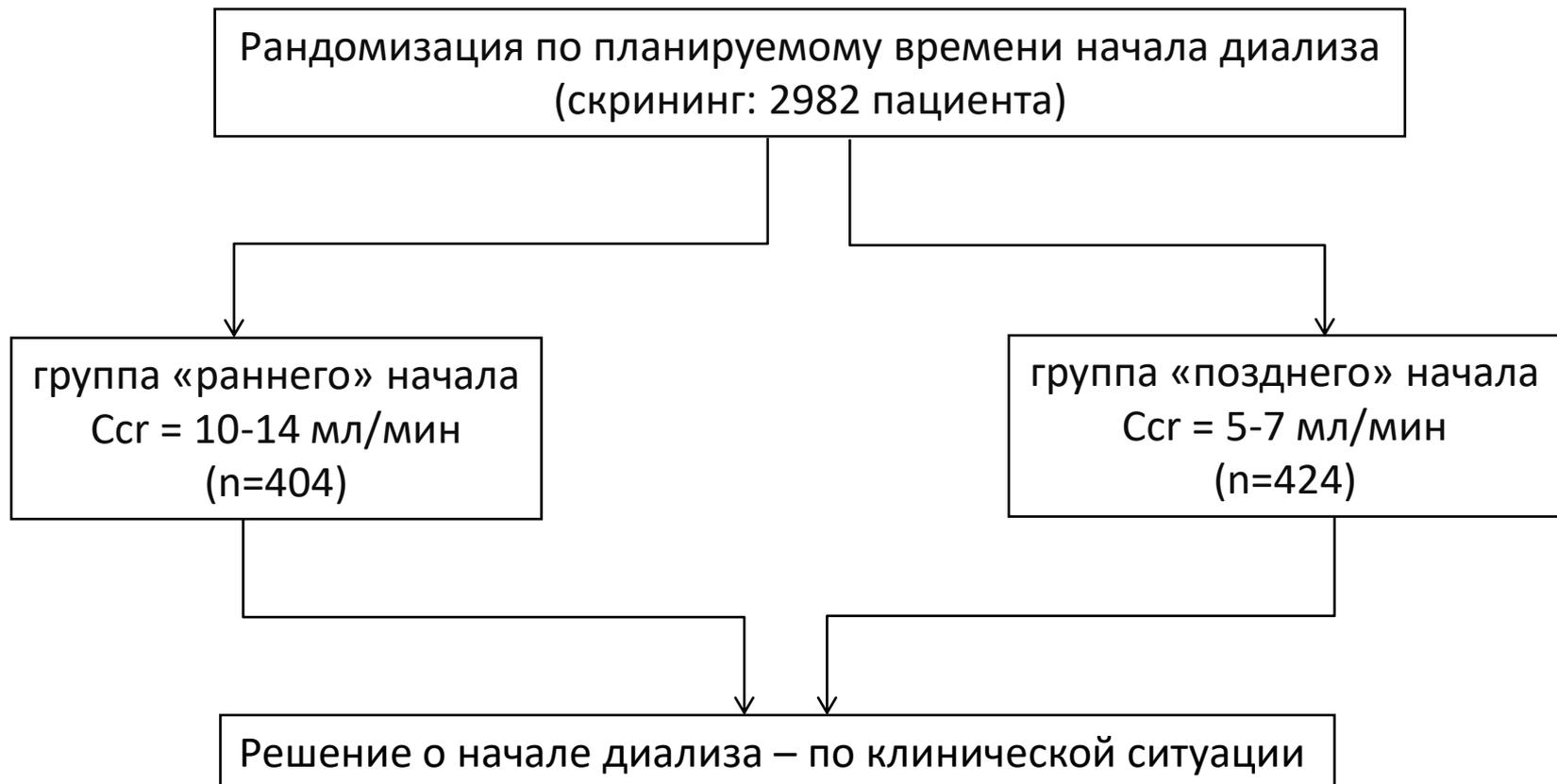
<sup>1</sup>Hemodialysis Int. 2007, V.11, (2), 263–269

<sup>2</sup>CJASN 2010; 5(10): 1828–1835

<sup>3</sup>Kidney Int. 2010 (2), 77, 700-707



# IDEAL: Initiating Dialysis Early and Late



# IDEAL: Initiating Dialysis Early and Late

## Время начала диализа

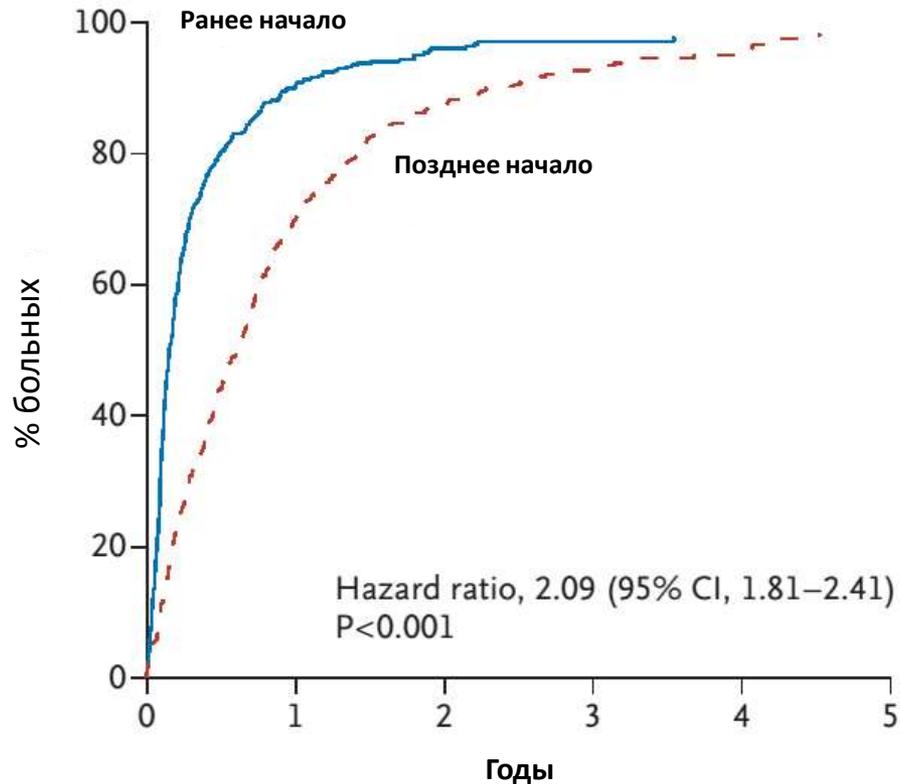
**Раннее начало: Ccr = 12 мл/мин**

- ✓ ПД-48%
- ✓ ГД-52%

**Позднее начало: Ccr = 9,8 мл/мин**

- На 6 мес. позже
- ✓ ПД-40%
- ✓ ГД-60%

Раннее vs Позднее начало:  $p < 0,001$



Раннее начало	404	35	12	8	2	1
Позднее начало	424	118	45	21	9	3

# IDEAL: Initiating Dialysis Early and Late

**Раннее начало: Ccr = 12 мл/мин**

✓ Летальность 10,2/100 пациенто-лет

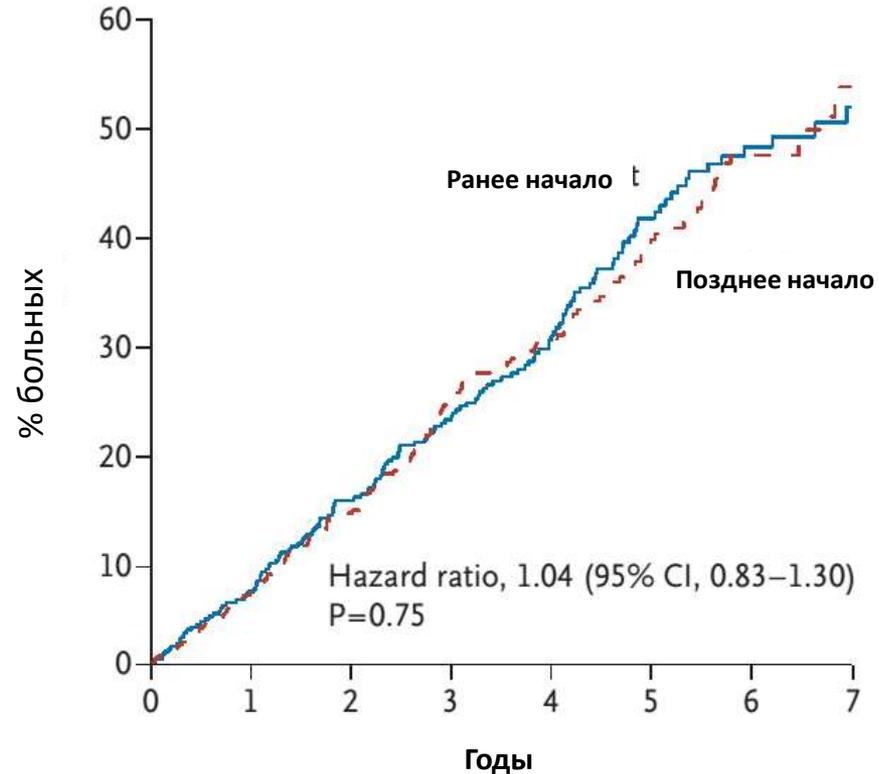
**Позднее начало: Ccr = 9,8 мл/мин**

✓ Летальность 9,8/100 пациенто-лет

Раннее vs Позднее начало:

➤ OR=1,04 (95%CI: 0,83-1,30; p=0,75)

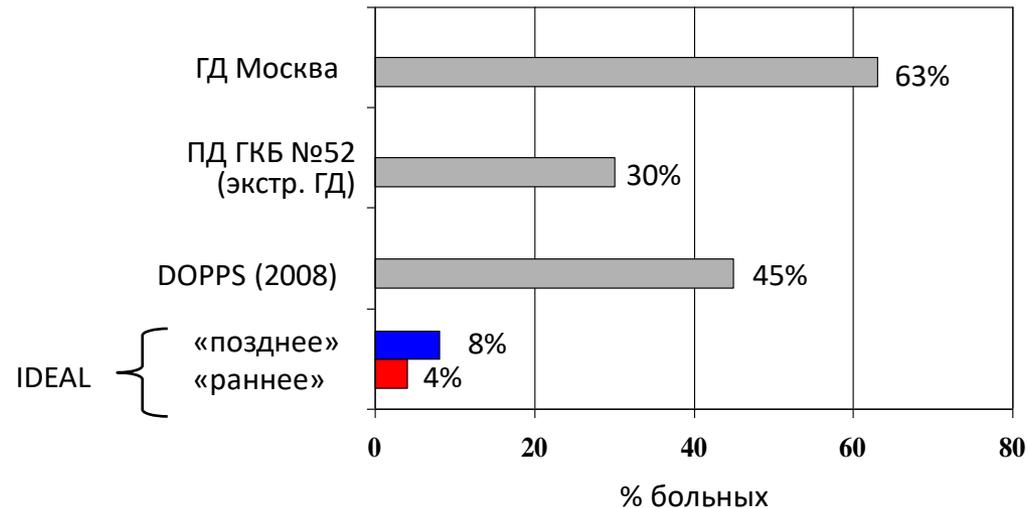
Время до наступления смерти



Раннее начало	404	358	305	249	177	99	59	32
Позднее начало	424	385	333	254	187	115	60	32

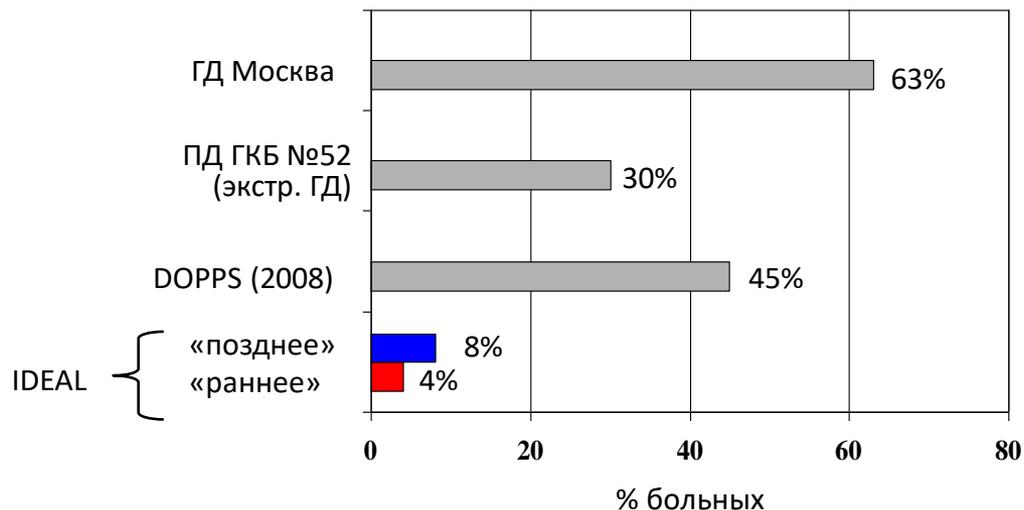
# IDEAL: результаты?

- Длительный набор и селекция больных (набор с 2000 г по 2008 г)
- Средний ИМТ в обеих группах 29 кг/м<sup>2</sup>
- Альбумин в обеих группах 38,4 г/л
- АД в обеих группах 142/80 мм.рт.ст.
- Гемоглобин в обеих группах 114 г/л
- Фосфор в обеих группах 1,8 ммоль/л
- Тщательное наблюдение: минимальная доля больных с экстренным началом



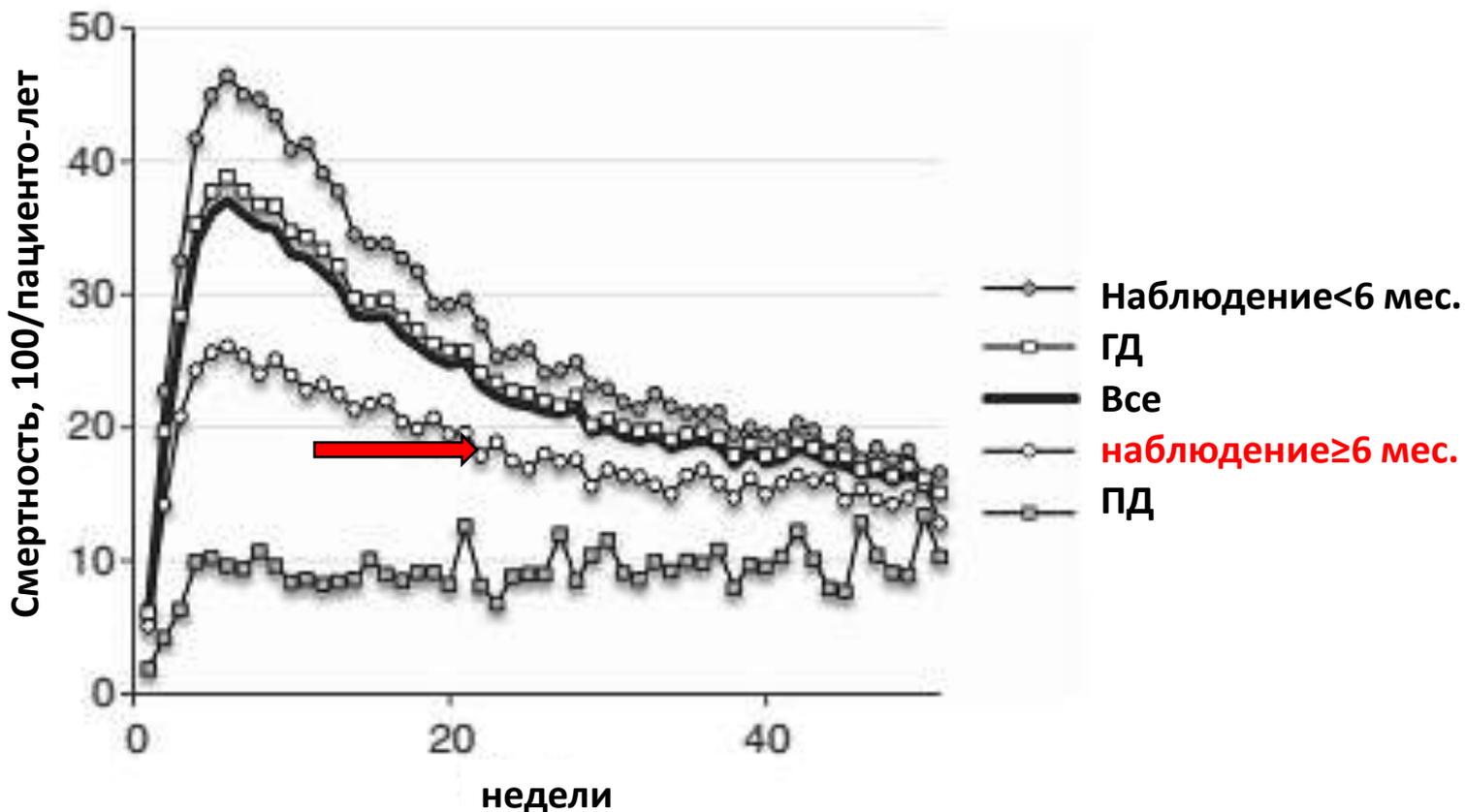
# IDEAL: результаты?

- Длительный набор и селекция больных (набор с 2000 г по 2008 г)
- Средний ИМТ в обеих группах 29 кг/м<sup>2</sup>
- Альбумин в обеих группах 38,4 г/л
- АД в обеих группах 142/80 мм.рт.ст.
- Гемоглобин в обеих группах 114 г/л
- Фосфор в обеих группах 1,8 ммоль/л
- Тщательное наблюдение: минимальная доля больных с экстренным началом

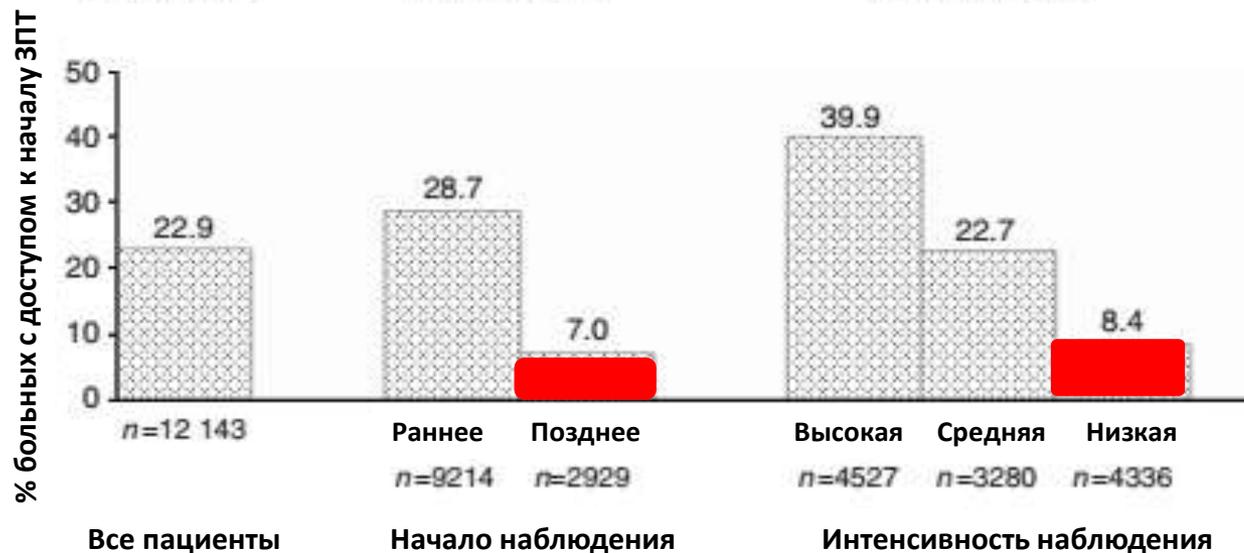


- Начало в «поздней» группе при  $C_{cr} = 9,8$  мл/мин, т.е. вовремя (~7,4 мл/мин по MDRD)
- Все пациенты до включения в исследование наблюдались нефрологом более 1 года

# Додиализное наблюдение и смертность в течение первого года после начала диализа: США (n=498 566)



# Додиализное наблюдение и смертность в течение первого года после начала диализа: Канада (n=12 143)



# Рекомендации по началу диализа: Канада 2014

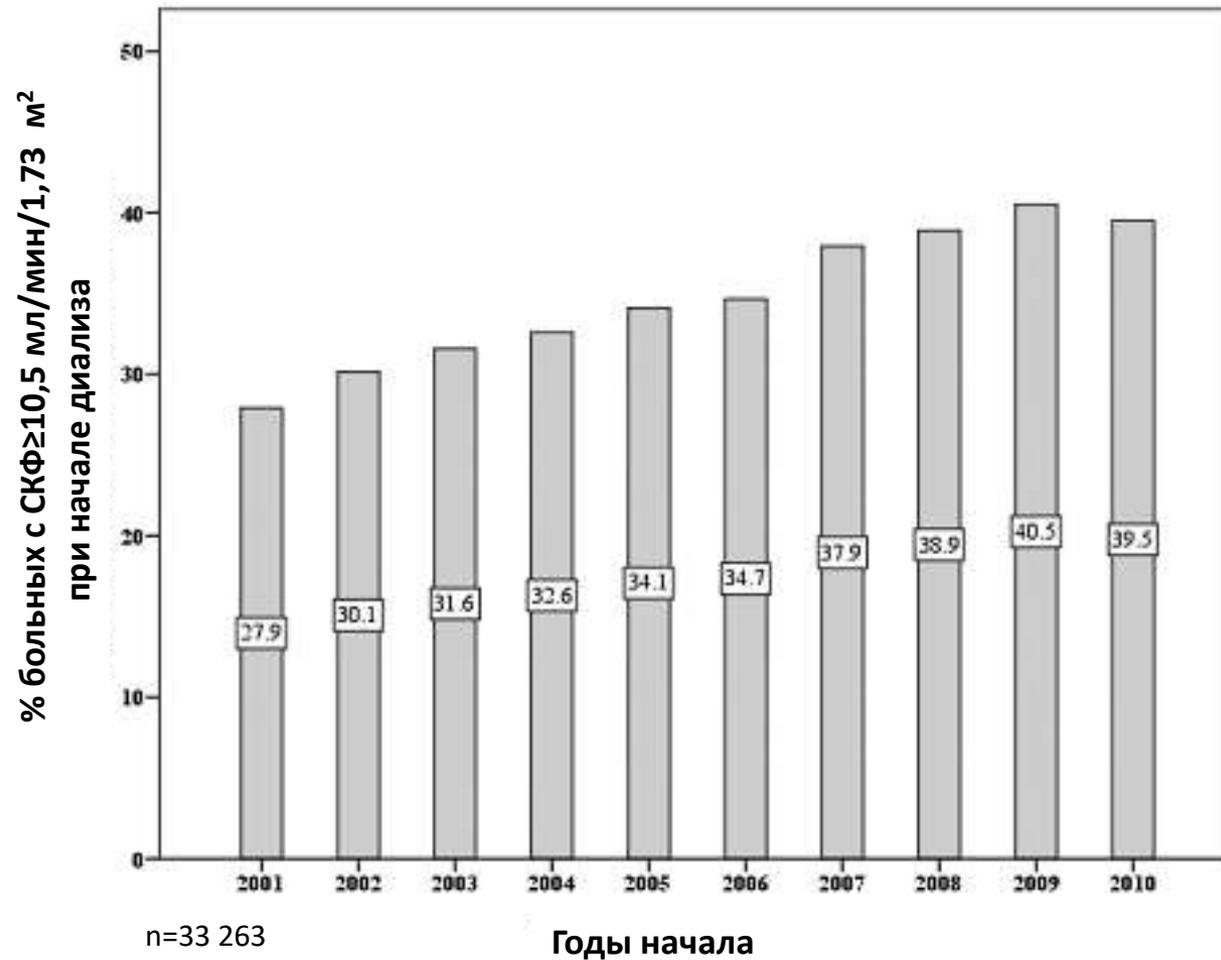
## Canadian Society of Nephrology 2014 clinical practice guideline for timing the initiation of chronic dialysis

### KEY POINTS

- Traditional criteria for initiation of dialysis have limitations because they are based on creatinine-based measures of kidney function.
- Early initiation of dialysis does not improve survival, quality of life or hospital admission rates compared with late or deferred initiation of dialysis.
- We recommend an "intent-to-defer" strategy, whereby patients with an estimated glomerular filtration rate (eGFR) below 15 mL/min per 1.73 m<sup>2</sup> are closely monitored by a nephrologist, with dialysis initiated when clinical indications emerge or the eGFR is 6 mL/min per 1.73m<sup>2</sup> or less, whichever of these should occur first.
- Our recommendation places a high value on the avoidance of a burdensome and resource-intensive therapy that does not provide measurable benefit when started before the development of a clinical indication, such as uremic symptoms.

- Раннее начало диализа не улучшает выживаемость, качество жизни и/или не снижает частоту повторных госпитализаций по сравнению с поздним или отложенным началом диализа
- Мы рекомендуем стратегию **«преднамеренной отсрочки»**, в соответствии с которой пациенты с СКФ ниже 15 мл / мин на 1,73 м<sup>2</sup> **находятся под пристальным наблюдением нефролога**, а начало диализа рекомендовано при появлении соответствующей клинической симптоматики или снижении СКФ **до 6 мл/мин на 1.73м<sup>2</sup>** или менее, в зависимости от того какое из этих условий наступает в первую очередь (уровень рекомендаций – сильный, качество доказательств - умеренное)

# Начало диализа: показатель СКФ Канада

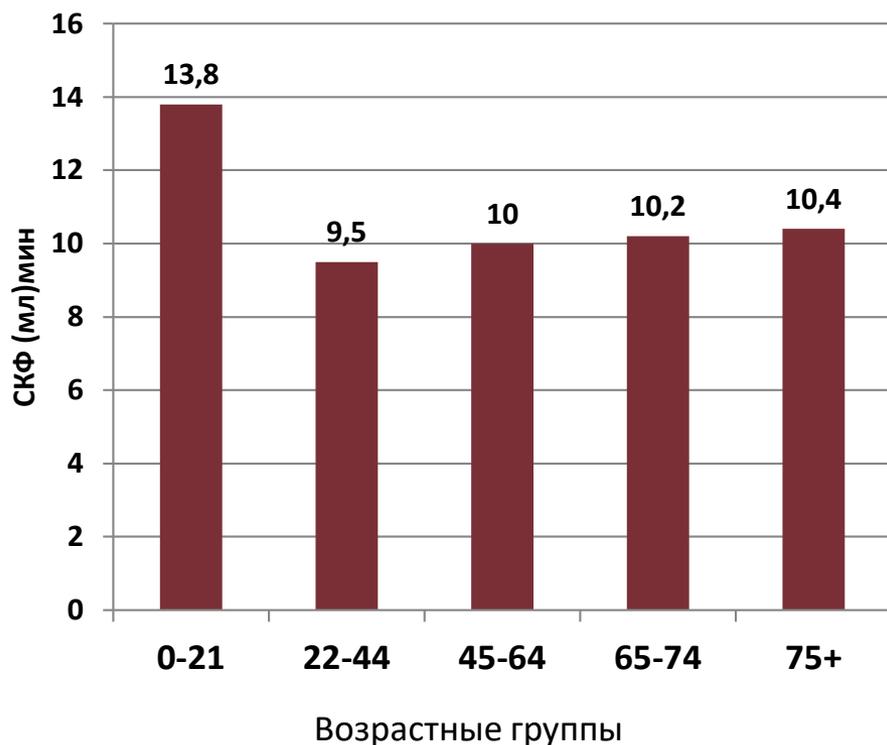


# Пациенты выбора для «раннего» начала диализа

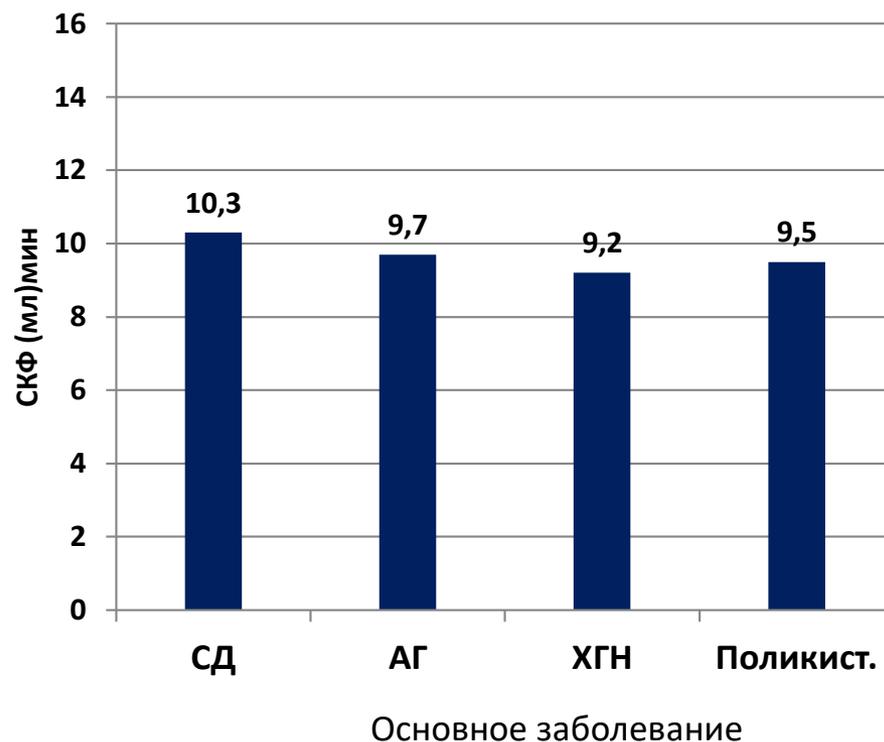
Характеристика больных (n=33 263)	СКФ<10.5 мл/мин	СКФ≥10.5 мл/мин	p
СКФ, медиана	7.4 (5.8–8.8)	13.2 (11.7–15.9)	<0.001
Возраст	62.9±15.2	<b>66.6±4.5</b>	<0.001
% мужчин	60.4	39.6	<0.001
Индекс массы тела	27.6±6.4	27.5±6.6	0,02
Додиализное наблюдение, медиана	386 (41–1159) дней	<b>458 (101–1205) дней</b>	<0.001
Коморбидность	2.9±1.8	<b>3.5±2.0</b>	<0.001
Гемоглобин (г/л)	100.2±17.5	105.5±16.8	<0.001
Фосфор (ммоль/л)	2.10±0.69	1.61±0.46	<0.001
Альбумин (г/л)	29.7±8.66	<b>27.0±8.1</b>	<0.001

# Распределение пациентов по уровню СКФ при начале ЗПТ в зависимости от возраста и типа нефропатии, США: 2015

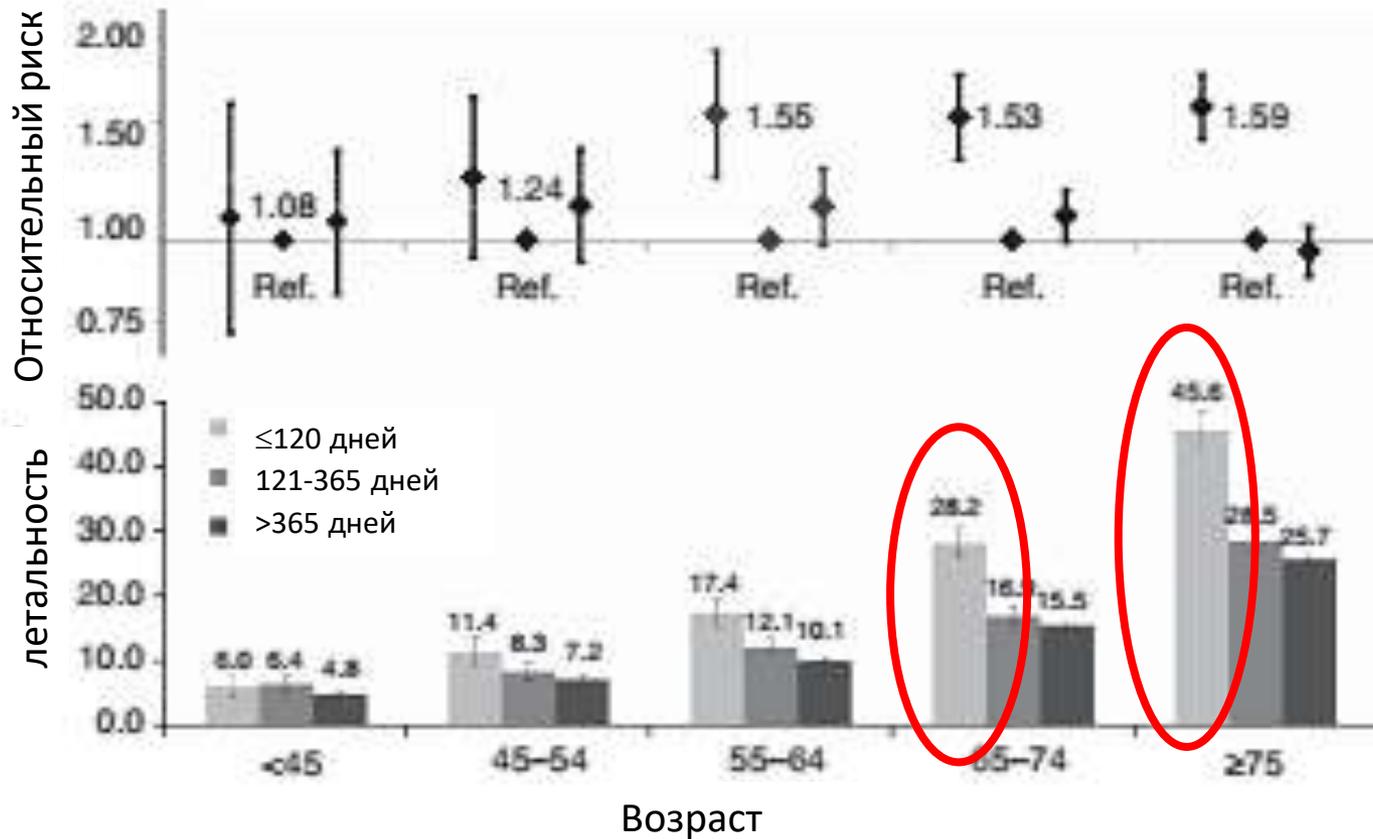
## Распределение по возрастным группам



## Распределение по типу нефропатии



# DOPPS: возраст и ранняя смертность на диализе





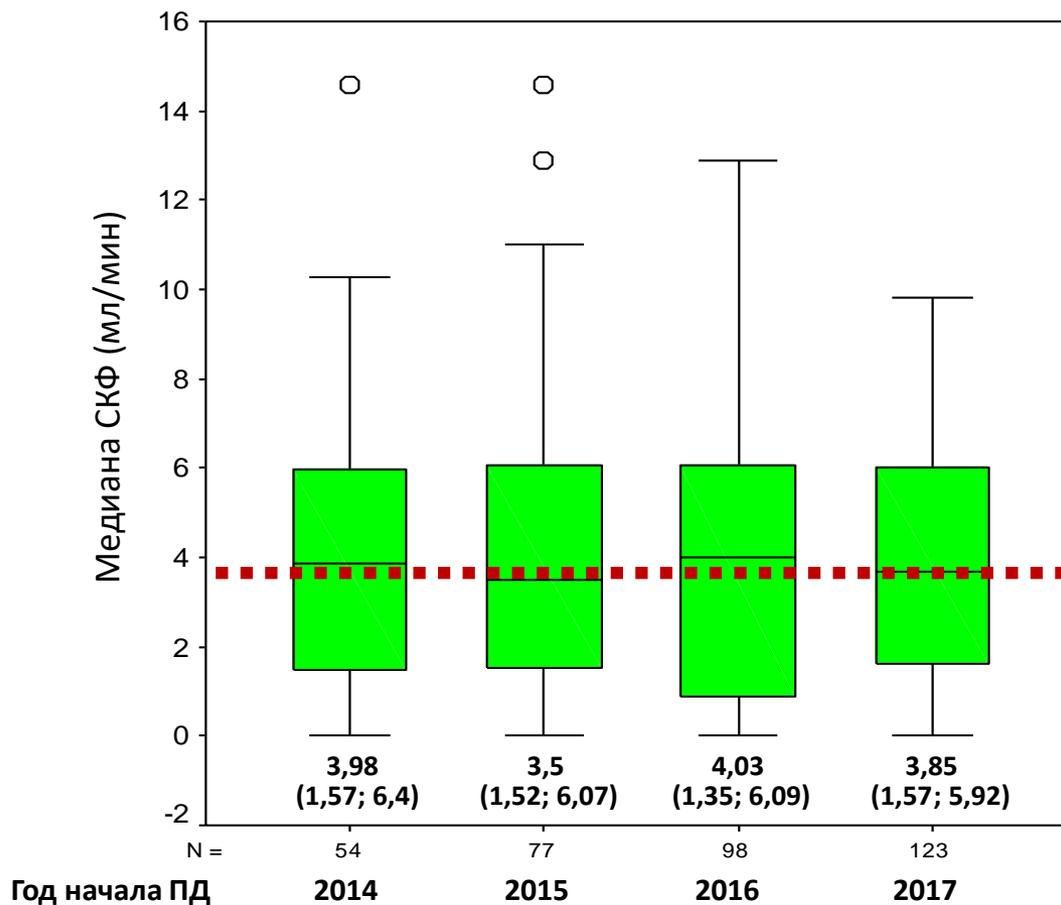
# Рекомендации по началу заместительной почечной терапии: KDIGO 2012

## KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease

### 5.3: ВРЕМЯ НАЧАЛА ЗПТ

5.3.1 : Мы предполагаем, что диализ должен быть начат если у пациента присутствует один или несколько следующих симптомов: симптомы или патологические состояния, которые могут быть проявлениями почечной недостаточности (серозиты, кислотно-щелочные или электролитные нарушения, кожный зуд); невозможность контролировать степень гидратации или артериальное давление; прогрессирующее ухудшение нутриционного статуса рефрактерного к диетической коррекции; или когнитивные нарушения. Это часто, но не всегда происходит когда снижение СКФ достигает диапазона 5-10 мл/мин/1.73 м<sup>2</sup>. (2B)

# Исходная СКФ у пациентов ПД в зависимости от года начала лечения



показатель СКФ рассчитывался по формуле СКД-ЕРІ (2009)  
из анализа исключены больные, переведенные в другие центры ПД,  
переведенные с программного ГД и начавшие ПД после АТП

# Выживаемость ПД-больных в зависимости от СКФ (пороговое значение = 4,9 мл/мин)

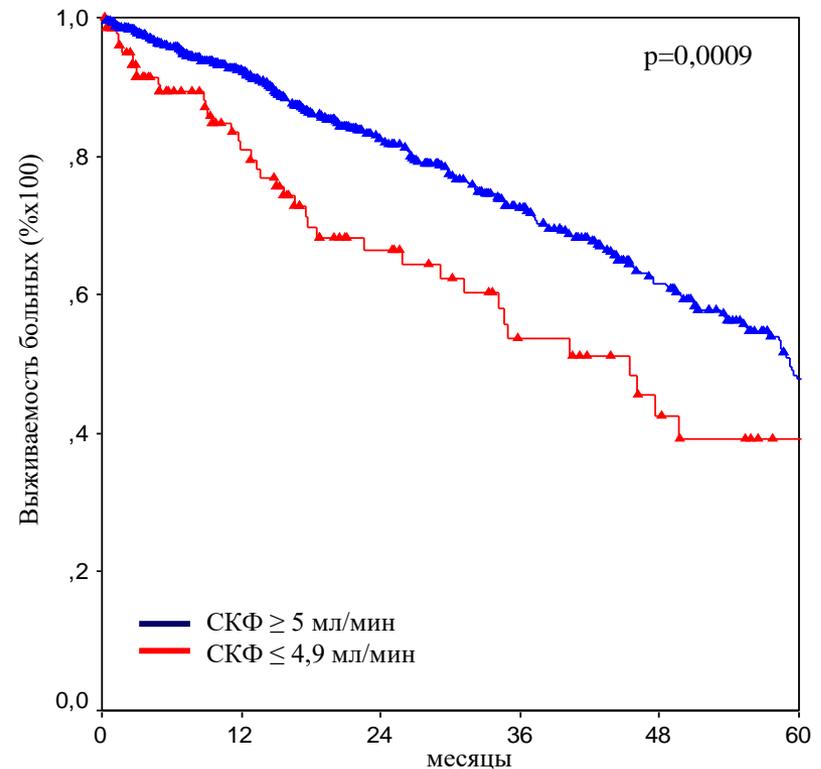
	СКФ $\geq$ 5 мл/мин (n=681)	СКФ $\leq$ 4,9 мл/мин (n=132)	P
Возраст (мед)	53 (39,0;65,5)	55 (39,0;65,5)	NS
СД	29,5%	24%	NS
CCI > 3 баллов	42%	37%	NS

показатель СКФ рассчитывался по формуле СКD-EPI (2009)  
из анализа исключены больные, переведенные в другие центры ПД,  
переведенные с программного ГД и начавшие ПД после АТП

ГКБ №52: неопубликованные данные, 2018

# Выживаемость ПД-больных в зависимости от СКФ (пороговое значение = 4,9 мл/мин)

	СКФ $\geq 5$ мл/мин (n=681)	СКФ $\leq 4,9$ мл/мин (n=132)	P
Возраст (мед)	53 (39,0;65,5)	55 (39,0;65,5)	NS
СД	29,5%	24%	NS
CCI > 3 баллов	42%	37%	NS



СКФ $\geq 5$ мл/мин, n	681	457	299	208	134	75
СКФ $\leq 4,9$ мл/мин, n	132	63	38	23	14	7

показатель СКФ рассчитывался по формуле СКD-EPI (2009)  
из анализа исключены больные, переведенные в другие центры ПД,  
переведенные с программного ГД и начавшие ПД после АТП

## Исходные факторы риска смерти больных и несостоятельности методики ПД (многофакторный анализ)

Фактор	Смерть		Несостоятельность методики	
	ОР (95% CI)	<i>p</i>	ОР (95% CI)	<i>p</i>
Сахарный диабет (+)	1.43 (1.05-2.12)	0.045	1.04 (1.01-1.07)	0.01
Пол (муж.)	1.28 (0.65-2.54)	0.475	1.01 (0.36-2.90)	0.979
CCI (>2 баллов)*	2.71 (1.72-4.25)	0.001	1.08 (1.01-1.23)	0.033
Перевод с ПГД	1.37 (1.10-2.27)	0.032	0.97 (0.92-1.02)	0.18
Начало ПД после АТП	1.07 (0.67-1.93)	0.837	0.870 (0.64-1.17)	0.66
Альбумин (<35 г/л)	1.47 (0.98-1.78)	0.04	0.83 (0.54-1.31)	0.417
СРБ (+1 мг/л)	1.04 (1.08-1.16)	0.08	1.72 (1.18-2.51)	0.005
D/P creat **	1.63 (1.15-2.30)	0.009	1.66 (1.18-2.33)	0.003
<b>СКФ (≤4,9 мл/мин)</b>	<b>1.76 (1.28-2.43)</b>	<b>0.014</b>	<b>1.57 (1.04-2.34)</b>	<b>0.033</b>

\* Индекс коморбидности Charlson (СД из расчета исключен)

\*\* PET (Twardowski Z.J.)

## **Заключение: собственное мнение**

- **При принятии решения о начале диализа при ХБП 5 целесообразно ориентироваться не только на формальный показатель СКФ или наличие/отсутствие неконтролируемых симптомов почечной недостаточности (KDIGO: *серозиты, нарушения КЩС, электролитные нарушения, гипергидратация и т.д.*), но и на присутствие сопутствующей патологии, в первую очередь – сердечно-сосудистой, а также возраст пациента и тип нефропатии, приведшей к ХБП 5 ст.**
- **Позднее начало (при СКФ<5 мл/мин) диализных методов ЗПТ при ХБП 5 ст. может самостоятельно ассоциироваться с повышенным риском неблагоприятного исхода, вне зависимости от других факторов риска смерти**
- **Решение о позднем плановом начале диализа (при СКФ<5 мл/мин) должно быть очень взвешенным и основываться на анализе всего комплекса клинических и лабораторных данных в динамике и оценки рисков для каждого пациента с учетом, прежде всего, возраста и сопутствующей патологии.**