

DOI: 10.15825/1995-1191-2018-2-47-60

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ СРОКОВ НАЧАЛА ГЕМОДИАЛИЗА: РАЗРАБОТКА И ПОДТВЕРЖДЕНИЕ ШКАЛЫ START

А.Ю. Земченков<sup>1-3</sup>, Р.П. Герасимчук<sup>1, 2</sup>, А.Б. Сабодаш<sup>3, 4</sup>, К.А. Вишневский<sup>5</sup>,  
Г.А. Земченков<sup>4</sup>, А.М. Омельченко<sup>1</sup>, Н.Н. Кулаева<sup>2</sup>, И.Н. Конакова<sup>1, 2</sup>,  
А.А. Яковенко<sup>3</sup>, А.Ш. Румянцев<sup>3, 6</sup>

<sup>1</sup> СПбГБУЗ «Городская Мариинская больница» – Городской нефрологический центр, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>2</sup> Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>3</sup> Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>4</sup> ББраун Авитум Руссланд Клиникс, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>5</sup> СПбГБУЗ «Городская больница № 15», Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>6</sup> Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

**Цель.** Оптимальное время начала лечения гемодиализом (ГД) остается неопределенным. Создание шкалы для оценки рисков для пациента, начинающего диализ, поможет в принятии решения о сроках его начала. **Методы.** По данным регистра пациентов на заместительной почечной терапии проанализированы результаты лечения 1856 пациентов, начавших диализ в 2009–2016 гг. Случайным образом их разделили в соотношении 1:1 на группу разработки и группу подтверждения для создания прогностической шкалы оценки вероятности летального исхода при лечении программным гемодиализом (шкала START). При этом учитывали модифицируемые и немодифицируемые факторы риска. В серии регрессионных моделей с одной переменной в группе разработки шкалы мы оценивали риски смерти, связанные с доступными для анализа модифицируемыми и немодифицируемыми параметрами. Среди них значимыми оказались возраст, расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ), уровни фосфатов, общего кальция, гемоглобина, индекс коморбидности Чарлсон, наличие сахарного диабета, экстренность старта диализа. Пол, уровни натрия, калия, артериального давления не оказали влияния на выживаемость. Близкие по величине риски были преобразованы в баллы шкалы. **Результаты.** Шкала START продемонстрировала высокую предсказательную ценность в отношении риска смерти: AUC 0,82 (95% ДИ 0,79–0,85) для группы разработки шкалы и 0,79 (95% ДИ 0,74–0,84) для группы подтверждения (для обеих  $p < 0,001$ ). Для точки отсечения 7–8 баллов чувствительность метода составила 81,1%, специфичность 69,9% для группы разработки и 78,9 и 67,9% соответственно – для группы подтверждения. Мы подтвердили близкие значения выживаемости пациентов в обеих группах для низких, средних и высоких значений шкалы START. Различия в выживаемости для подгрупп с тремя уровнями шкалы были близкими для групп разработки и подтверждения: критерий Wilcoxon = 8,78 ( $p = 0,02$ ) vs 15,31 ( $p < 0,001$ ) при сравнении выживаемости подгрупп низких и средних величин шкалы и 25,18 ( $p < 0,001$ ) vs 39,21 ( $p < 0,001$ ) при сравнении выживаемости подгрупп средних и высоких величин шкалы. **Заключение.** Разработанная шкала START, включающая модифицируемые факторы риска, продемонстрировала хорошую предсказательную ценность в отношении 5-летней летальности и может использоваться при принятии решения о времени старта диализа.

*Ключевые слова:* старт диализа, шкала рисков, предсказание летальности, расчетная скорость клубочковой фильтрации.

**Для корреспонденции:** Земченков Александр Юрьевич. Адрес: 191104, Россия, Санкт-Петербург, Литейный пр., 56, Городская Мариинская больница.  
Тел. (812) 275-73-36. E-mail: kletk@inbox.ru

**For correspondence:** Zemchenkov Alexander Yurievich. Address: 191104, 56, Liteiny pr., Saint-Petersburg, Russian Federation.  
Tel. (812) 275-73-36. E-mail: kletk@inbox.ru

# DIALYSIS START TIMING: DEVELOPMENT AND VALIDATION OF START SCORING SCALE

A.Yu. Zemchenkov<sup>1,3</sup>, R.P. Gerasimchuk<sup>1, 2</sup>, A.B. Sabodash<sup>3, 4</sup>, K.A. Vishnevskii<sup>5</sup>,  
G.A. Zemchenkov<sup>4</sup>, A.M. Omelchenko<sup>1</sup>, N.N. Kulaeva<sup>2</sup>, I.N. Konakova<sup>1, 2</sup>,  
A.A. Yakovenko<sup>3</sup>, A.Sh. Rumyantsev<sup>3, 6</sup>

<sup>1</sup> City Mariinsky hospital, Saint-Petersburg, Russian Federation

<sup>2</sup> North-Western State medical university n.a. I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russian Federation

<sup>3</sup> First Saint-Petersburg State medical university n.a. I.P. Pavlov, Saint-Petersburg, Russian Federation

<sup>4</sup> BBraun Avitum Russland Clinic, Saint-Petersburg, Russian Federation

<sup>5</sup> City hospital 15, Saint-Petersburg, Russian Federation

<sup>6</sup> Saint-Petersburg State university, Saint-Petersburg, Russian Federation

**Aim.** The optimal time for initiating of chronic dialysis remains unknown. The scale for mortality risk assessment could help in decision-making concerning dialysis start timing. **Methods.** We randomly divided 1856 patients started dialysis in 2009–2016 into developmental and validation group (1:1) to create and validate scoring system «START» predicting mortality risk at dialysis initiation in order to find unmodifiable and modifiable factors which could help in the decision-making of dialysis start. In the series of univariate regression models in the developmental set, we evaluated the mortality risk linked with available parameters: age, eGFR, serum phosphate, total calcium, hemoglobin, Charlson comorbidity index, diabetes status, urgency of start (turned to be significant) and gender, serum sodium, potassium, blood pressure (without impact on survival). Similar hazard ratios were converted to score points. **Results.** The START score was highly predictive of death: C-statistic was 0.82 (95% CI 0.79–0.85) for the developmental dataset and 0.79 (95% CI 0.74–0.84) for validation dataset (both  $p < 0.001$ ). On applying the cutoff between 7–8 points in the developmental dataset, the risk score was highly sensitive 81.1% and specific 67.9%; for validation dataset, the sensitivity was 78.9%, specificity 67.9%. We confirmed the similarity in survival prediction in the validation set to developmental set in low, medium and high START score groups. The difference in survival between three levels of START-score in validation set remained similar to that of developmental set: Wilcoxon = 8.78 ( $p = 0.02$ ) vs 15.31 ( $p < 0.001$ ) comparing low–medium levels and 25.18 ( $p < 0.001$ ) vs 39.21 ( $p < 0.001$ ) comparing medium–high levels. **Conclusion.** Developed START score system including modifiable factors showed good mortality prediction and could be used in dialysis start decision-making.

*Key words:* dialysis start, risk assessment, mortality prediction, estimated glomerular filtration rate.

## ВВЕДЕНИЕ

Определение оптимального времени старта гемодиализа (ГД) по-прежнему относится больше к разряду искусства, чем строгого расчета, несмотря на большое число опубликованных наблюдательных исследований и нескольких рандомизированных клинических испытаний (РКИ) [1]. Это побудило KDIGO определить данную тему одной из четырех главных на очередной согласительной конференции в январе 2018 года<sup>1</sup>. Известно, что такие фундаментальные конференции по устоявшемуся протоколу служат отправной точкой к созданию очередного проекта клинических рекомендаций (с интервалом примерно в полгода выставляемого на публичное обсуждение). В РКИ IDEAL, практически единственном рандомизированном исследовании, анализировавшем результаты лечения в зависимости от сроков начала диализа [2], не удалось эффективно разделить пациентов на подгруппы раннего и позднего

старта диализа, поскольку 19% пациентов, рандомизированных в группу раннего старта, в действительности начали лечение ГД при скорости клубочковой фильтрации (СКФ) ниже 10 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, тогда как 76% (!) пациентов, включенных в группу позднего старта, были взяты на ГД при СКФ выше 7 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Таким образом, группы оказались неравноценны по численности, и различия в средней СКФ на старте ГД составили менее 2 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

Определение оптимального времени старта ГД находилось в фокусе внимания в течение последних лет. На протяжении предшествовавших двадцати лет наблюдалась тенденция к началу диализа при все более высокой СКФ (ранний старт) [3]. Однако оказалось, что это не улучшает пациент-ориентированные исходы и приводит к необоснованным финансовым затратам [4]. По данным метаанализа наблюдательных исследований, более высокая расчетная СКФ

<sup>1</sup> KDIGO Controversies Conference on Dialysis Initiation, Modality Choice and Prescription. January 25–28, 2018, Madrid, Spain. [http://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO-Dialysis-Initiation-Scope-of-Work\\_Public-Review.pdf](http://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO-Dialysis-Initiation-Scope-of-Work_Public-Review.pdf); доступ 05.12.17

(рСКФ) на старте ГД ассоциировалась с большей летальностью в последующий период независимо от характеристик пациентов, включая нутриционный статус [5]. Sood et al. показали, что более 95% вариации рСКФ на старте диализа обусловлены факторами, связанными с особенностями пациента (данные Канадского регистра): женский пол, коморбидность, застойная сердечная недостаточность (вероятно, из-за необходимости корректировать водный баланс) [6].

Крупные эпидемиологические данные относятся к периоду 10–15-летней давности [6, 7], а более современные данные существенно меньше по объему. При этом следует отметить все большую долю пожилых и ослабленных пациентов, что вносит свой вклад в тенденцию более раннего старта, поскольку такие пациенты плохо переносят высокий уровень азотемии. Кроме того, рСКФ у них искусственно завышена из-за сниженной мышечной массы тела, и соответственно, более низкого уровня креатинина в сыворотке крови. Статус медицинской организации, проводящей ГД, также может быть связан с уровнем СКФ на старте ГД [7].

**Целью нашего исследования была** разработка шкалы оценки 5-летней выживаемости пациентов на ГД в зависимости от условий старта диализа – *START* (Score for Timely Anchoring of Renal replacement Therapy) – для использования в алгоритме определения оптимального времени начала лечения гемодиализом. Важно оценить значение потенциально модифицируемых факторов на старте диализа в шансах на улучшение долгосрочных исходов лечения.

## МЕТОДЫ

Мы провели по данным Санкт-Петербургского регистра заместительной почечной терапии (ЗПТ)

анализ пятилетней выживаемости в зависимости от условия старта ГД у 1856 пациентов, начавших диализ в 2009–2016 гг. Случайным образом пациентов распределили в две группы: 1-я группа – разработки шкалы (n = 928) и 2-я группа – подтверждения шкалы (n = 928) (табл. 1). Различия между группами не были значимыми.

В серии регрессионных моделей с одной переменной в группе разработки шкалы мы оценили относительный риск смерти, связанный с доступными параметрами: возраст, пол, рСКФ (по СКДЕРI<sub>creat</sub>), уровни в крови фосфатов, общего кальция, натрия, калия, гемоглобина, артериального давления, индекс коморбидности Чарлсон, уровня С-реактивного белка (СРБ); статистически значимые модели представлены в табл. 2. Прочие показатели в шкалу не вошли из-за слабой взаимосвязи с летальностью. О типе сосудистого доступа при старте ГД (временный или постоянный) судили по суррогатному показателю – экстренное или плановое начало ГД (зафиксированное в протоколе отборочной комиссии городского нефроцентра), так как в большинстве случаев более подробная информация отсутствовала.

Число категорий для каждого параметра выбирали на основе максимальной аппроксимации площади под кривой чувствительности/селективности метода (AUC) для данного параметра, рассмотренного в качестве категориальной величины (при разделении по квантилям на 3, 4, 5, 6 частей), к площади под кривой для параметра в качестве непрерывной величины (пример – рис. 1). Мы оценивали схожесть кривых при категоризации делением группы по тертилям, квартилям, квинтилям и сикстилям.

Таблица 1

**Сравнение группы разработки и группы подтверждения шкалы**  
**Comparison of developmental and validation groups**

Параметр	Группа разработки, n = 928	Группа подтверждения, n = 928	p
Мужчин, % (число пациентов)	34,6 (321)	36,0 (334)	0,528
Возраст, лет	56 ± 17	55 ± 17	0,205
рСКФ на старте диализа, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	6,11 ± 3,10	6,20 ± 2,93	0,687
Доля пациентов с сахарным диабетом, % (число пациентов)	11,3 (105)	12,0 (111)	0,664
Экстренный старт, % (число пациентов)	24,8 (230)	25,3 (235)	0,789
Индекс коморбидности Чарлсон, медиана (интерквартильный размах – ИР)	7 (4–9)	7 (4–10)	0,504
Артериальное давление, систолическое, мм рт. ст.	143 ± 19	142 ± 17	0,232
Артериальное давление, диастолическое, мм рт. ст.	83 ± 12	84 ± 14	0,099
Креатинин, мкмоль/л	748 ± 311	724 ± 309	0,096
Мочевина, ммоль/л	30,5 ± 12,8	31,2 ± 13,7	0,256
Гемоглобин, г/л	89,9 ± 19,6	91,2 ± 18,4	0,169
Альбумин, г/л	39,2 ± 4,6	38,8 ± 5,5	0,089
Фосфаты, ммоль/л	1,63 ± 0,22	1,61 ± 0,24	0,061
Общий кальций, ммоль/л	2,22 ± 0,21	2,23 ± 0,22	0,317
С-реактивный белок, мг/л	6,35 ± 2,61	6,44 ± 2,73	0,125

Таблица 2

**Оценки риска в регрессионных моделях с одной категориальной  
или непрерывной переменной и соответствующие оценки в баллах**  
**The risk evaluation in univariate regression models and corresponding scores**

	Переменная в уравнении	Отн. риск	р	Баллы	
				Расчетные	Присвоенные
Возраст на старте диализа, лет	<42 – референсная	1			0
	42–53	1,368	0,046	1,102	<b>1</b>
	54–62	1,761	<0,001	1,99	<b>2</b>
	63–69	2,389	0,004	3,063	<b>3</b>
	>69	3,114	<0,001	3,995	<b>4</b>
рСКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	>8,8 – референсная	1			0
	6,7–8,8	0,872	0,616	-0,482	0
	4,9–6,6	0,697	0,180	-1,270	0
	2,9–4,8	1,842	0,006	2,149	<b>2</b>
	<2,9	2,535	<0,001	3,272	<b>3</b>
	На 1 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	0,866	<0,001		
Фосфаты, ммоль/л	<1,00 – референсная	1			0
	1,00–1,33	1,22	0,708	0,699	0
	1,34–1,65	2,04	0,130	2,508	0
	1,66–1,94	2,591	0,035	3,349	<b>3</b>
	>1,94	2,57	0,037	3,320	<b>3</b>
	На каждый ммоль/л	2,14	0,004		
Кальций, ммоль/л	<2,17 – референсная	1			0
	2,17–2,34	0,807	0,096	-0,754	0
	2,35–2,58	1,406	0,034	1,199	<b>1</b>
	>2,58	1,808	0,015	2,083	<b>2</b>
	На каждый ммоль/л	1,217	0,223		
Гемоглобин, г/л	>105 – референсная	1			0
	98–105	0,918	0,079	-0,301	0
	89–97	1,408	0,001	1,204	<b>1</b>
	<89	1,865	0,004	2,192	<b>2</b>
	На каждый г/л	0,977	<0,001		
lg СРБ	<0,514 – референсная	1			0
	0,514–0,814	1,234	0,187	0,740	0
	0,815–1,192	1,398	0,035	1,178	<b>1</b>
	>1,192	2,25	0,001	2,852	<b>3</b>
	На 0,2 log СРБ	1,331	0,096		
Индекс коморбидности Чарлсон, баллы	2–3 – референсная	1		0,436	0
	4–5	1,132	0,103	0,416	0
	6–7	1,151	0,082	0,487	0
	8–9	1,298	0,021	0,863	<b>1</b>
	>9	4,267	0,041	5,132	<b>5</b>
	На каждый балл	1,2	0,165		
Старт диализа	Экстренный vs плановый	1,281	0,022	0,871	<b>1</b>
Сахарный диабет	Есть vs нет	1,687	0,018	1,832	<b>2</b>

Разделение на 5 категорий было оптимальным выбором для возраста, индекса коморбидности и уровня фосфатов, разделение на 4 категории – для рСКФ, общего кальция, гемоглобина и С-реактивного белка. Из-за значимого отклонения распределения СРБ от нормального использована его лог-трансформация. Границы квартилей log СРБ

соответствуют абсолютным значениям СРБ 3,3; 6,5 и 15,6 мг/л.

Мы использовали оценку рисков пятилетней летальности для квинтилей возраста для калибровки шкалы: каждый следующий квинтиль был связан с рисками, на 29–37% больше предыдущего (в среднем – на 33% – величину, условно принятую за «стан-

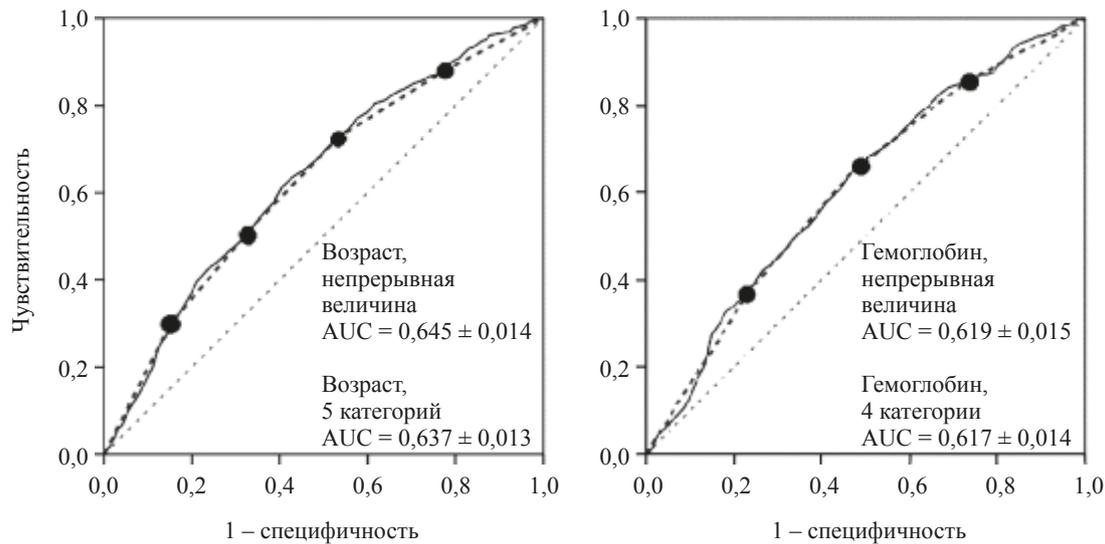


Рис. 1. Пример выбора оптимального числа раздельных категорий непрерывной величины по близости AUC непрерывной и категориальной величины: для возраста – 5 категорий (левая панель); для гемоглобина – 4 категории (правая панель). AUC для непрерывной и категориальной величины наиболее близки в сравнении с иным числом категорий (протестированы деление каждой величины на тертили, квартили, квинтили и сикстили)

Fig. 1. The examples of choosing optimal number of discrete levels for continuous variable by similarity of AUCs for categorical and continuous variable: it is five categories for age at the dialysis start (left panel) and four categories for hemoglobin level (right panel). The AUCs is closest between continuous and categorical variables compared with other number of categories (for each variable 3, 4, 5 and 6 categories were tested)

дартное увеличение») – табл. 2. Далее для сравнения различных параметров по мере связи с возрастанием риска смерти мы приняли 33% увеличение риска летальности как 1 балл разрабатываемой шкалы. Мы рассчитали для каждого уровня всех параметров необходимую кратность умножения базового риска для подгруппы с низшим риском на 1,33 («стандартное увеличение»), чтобы получить актуальный относительный риск для данной подгруппы. Рассчитанная кратность округлялась до ближайшего целого для получения искомого балла шкалы START. Если относительный риск для данного уровня параметра был незначим, уровню присваивался балл 0. Максимально возможное число баллов соответствует 25, что ассоциируется с минимальной 5-летней выживаемостью пациентов. Таким образом, последний столбец табл. 2 представляет общую балльную оценку состояния пациента, начинающего диализ или рассматриваемого как кандидат на начало диализа. Сводная информация по границам категорий для значимых параметров и операционные характеристики предсказания (AUC – площадь под кривой), демонстрирующие значимость предиктора и близость между операционными характеристиками для параметров в качестве непрерывной и категориальной величин, представлена в табл. 3.

*Статистический анализ.* Мы проводили статистический анализ при помощи пакета статистических программ SPSS, версия 20.0, IBM Corp., USA. Исходные демографические, клинические и лабораторные характеристики были категоризованы в тер-

тили, квартили, квинтили или сикстили на основе максимальной аппроксимации площадей под кривыми операционных характеристик метода (AUC) при рассмотрении параметра как непрерывной и как категориальной величины, что описано выше. 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. Шкала рисков была получена из регрессионных моделей Кокса с одной переменной. Регрессионные коэффициенты были трансформированы в баллы шкалы START; 1 балл соответствовал увеличению риска при переходе от одной категории возраста (квинтили) к следующей. Мы рассчитали общий балл шкалы для каждого пациента суммированием баллов по всем включенным параметрам и оценили взаимосвязь между шкалой риска и фактической летальностью, анализируя чувствительность и специфичность и оптимальные точки отсечения. Мы стратифицировали риски как «низкий», «средний» и «высокий», выбирая оптимальный вариант из нескольких распределений. Для внутреннего подтверждения (валидации) шкалы мы использовали случайное разделение группы пациентов в соотношении 1 : 1. В соответствии с международными рекомендациями, результаты С-статистики на уровне 0,7–0,8 расценивают как приемлемые, а на уровне 0,8–0,9 – как отличные [8].

Таблица 3

**Границы категорий значимых параметров и операционные характеристики метода для значимых переменных и шкалы в целом**

**Categorical borders and receiver operating characteristic (ROC) for five year mortality for included parameters and for summary score**

Параметры	Категории					Площадь под кривой (AUC)			
	Референтная	1	2	3	4	Непрерывная величина		Категориальная величина	
Возраст, лет	<42	42–53	54–62	63–69	>69	0,634 ± 0,014	<0,001	0,628 ± 0,011	<0,001
рСКФ на старте, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	>8,8	6,7–8,8	4,9–6,6	2,9–4,8	<2,9	0,631 ± 0,021	<0,001	0,625 ± 0,021	<0,001
Фосфаты, ммоль/л	<1,00	1,00–1,33	1,34–1,65	1,66–1,94	>1,94	0,627 ± 0,032	0,002	0,622 ± 0,031	0,004
log СРБ	<0,514	0,514–0,816	0,817–1,192	>1,192	–	0,649 ± 0,009	<0,001	0,639 ± 0,012	<0,001
СРБ, мг/л	<3,27	3,27–6,52	6,55–15,60	>15,56	–				
Кальций, ммоль/л	<2,17	2,17–2,34	2,35–2,58	>2,58	–	0,672 ± 0,014	<0,001	0,650 ± 0,014	<0,001
Гемоглобин, г/л	>105	105–98	97–89	<89	–	0,615 ± 0,012	<0,001	0,611 ± 0,013	<0,001
Коморбидность, баллы	2–3	4–5	6–7	7–9	>9	0,632 ± 0,048	0,02	0,625 ± 0,037	0,025
Сахарный диабет	Нет	–	Есть	–	–	–	–	0,543 ± 0,013	0,007
Экстренный старт	Нет	Есть	–	–	–	–	–	0,532 ± 0,015	0,047
Сумма баллов								0,823 ± 0,020	<0,001

**РЕЗУЛЬТАТЫ**

Рисунок 2 представляет результаты оценки по шкале START начинающих диализ пациентов в группе разработки и в группе подтверждения шкалы.

Распределение оценок не отличалось от нормального в обеих группах, и средние значения по шкале не различались между группами: 6,32 ± 2,61 в группе разработки и 6,19 ± 2,65 в группе подтверждения шкалы (p > 0,5).

Шкала START имеет высокую предсказательную ценность в отношении риска смерти: С-статистика

0,81 (95% ДИ 0,77–0,84) для группы разработки и 0,78 (95% ДИ 0,73–0,84) – группы подтверждения (для обеих p < 0,001). При применении точки отсечения между 7 и 8 баллами в группе разработки оценка риска обладала высокой чувствительностью – 81,1% – и несколько меньшей специфичностью – 69,9%; для группы подтверждения чувствительность составила 78,9% и специфичность – 67,9% для того же уровня отсечения (рис. 3).

Рисунок 4 представляет сравнение по выживаемости пациентов группы разработки шкалы и группы

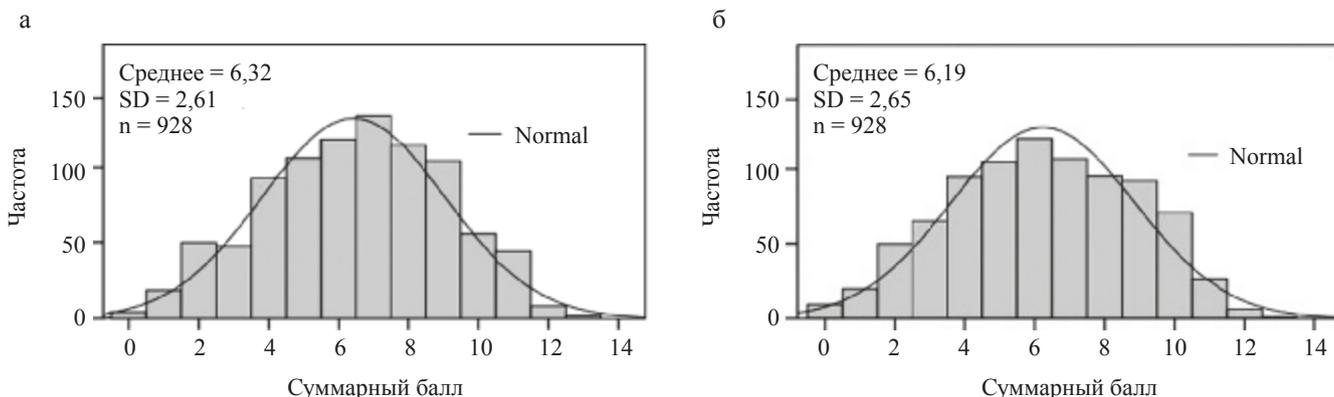


Рис. 2. Распределение результатов оценки по шкале START среди пациентов: а – в группе разработки; б – в группе подтверждения шкалы

Fig. 2. Distribution of the summary score evaluation results in developmental and validation groups

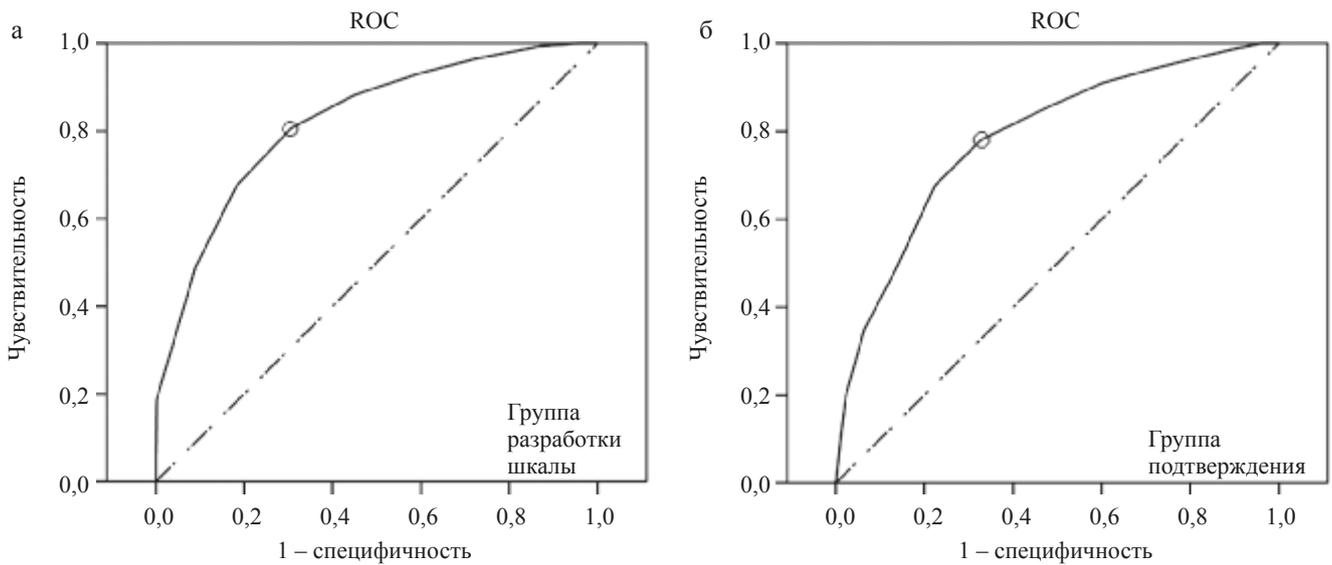


Рис. 3. Операционные характеристики метода для группы разработки и группы подтверждения шкалы: а – AUC 0,82 (95% ДИ 0,79–0,85) для группы разработки шкалы; б – 0,79 (95% ДИ 0,74–0,84) для группы подтверждения (оба  $p < 0,001$ )

Fig. 3. Overall survival comparisons between developmental and validation groups. AUC 0.82 (95% CI 0.79–0.85) for developmental group and 0.79 (95% CI 0.74–0.84) for validation group (both  $p < 0.001$ )

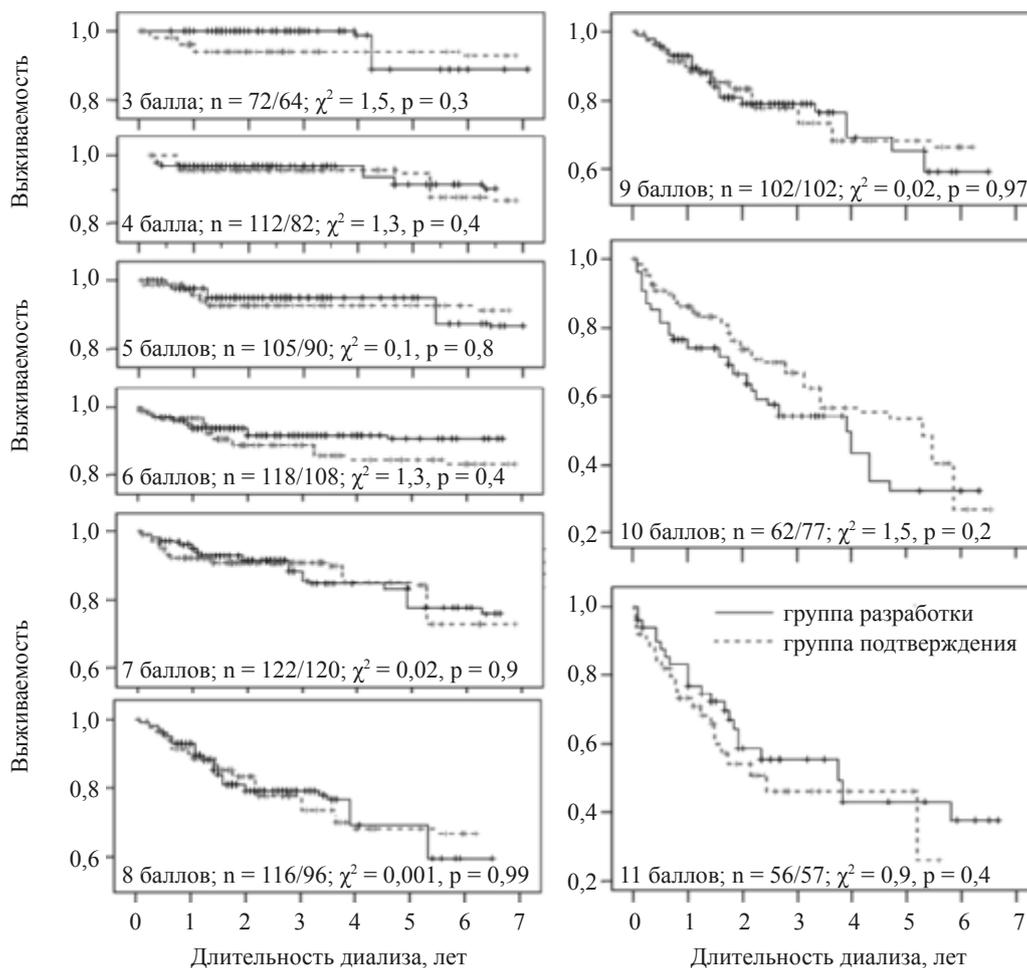


Рис. 4. Сравнение выживаемости пациентов группы разработки и группы подтверждения шкалы в зависимости от суммы баллов. На графике представлены число пациентов в подгруппах и log-rank-оценка различий в выживаемости

Fig. 4. Survival comparisons between developmental and validation groups according to the score by proposed scale. The graphs for each score contain the numbers of patient in developmental and validation groups and log-Rank evaluation of survival curves difference

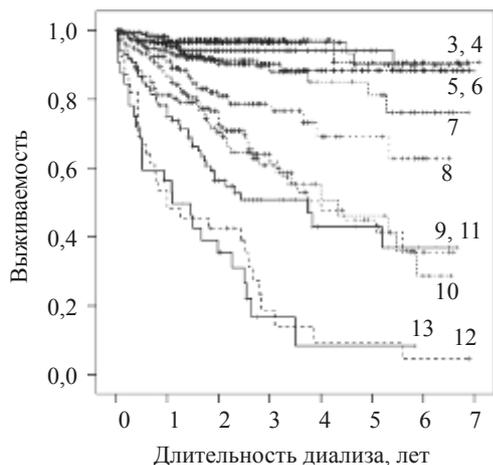


Рис. 5. Выживаемость по подгруппам с разными балльными оценками по шкале START в группе подтверждения. В связи с незначительным числом пациентов с балльными оценками менее 3 и более 13 соответствующие графики из рисунка исключены. На рисунке указано число баллов для каждой линии выживаемости. Общее число пациентов – 928

Fig. 5. Survival in subgroups with score 3–13 of the validation dataset. Due to low number of patients with scoring below 3 and more than 13, we excluded the corresponding curves from the figure. The curves denoted by START score. The total number of patients in validation group is 928

подтверждения для каждого уровня шкалы. Выживаемость пациентов двух групп в целом также не различалась ( $\chi^2 = 0,72$ ;  $p = 0,40$ ).

Мы оценили выживаемость в группе подтверждения в целом и при разделении на подгруппы с разными уровнями риска по разработанной шкале (рис. 5). Между первыми семью группами (балльная оценка до 7 баллов включительно) различий в выживаемости при попарном сравнении практически не было (кроме пары 3–7 баллов). Последующие группы (с оценкой более 7 баллов), как правило, не отличались по выживаемости от смежных групп (кроме отличающейся пары 12–13 баллов), но статистически достоверно различались во всех остальных парах (кроме неотличающейся пары 9–11 баллов).

Для укрупнения категоризации пациентов с различными балльными оценками мы объединили подгруппы в следующих комбинациях (табл. 4):

- а) пять подгрупп с примерно равным числом пациентов;
- б) четыре подгруппы с примерно равным числом пациентов;
- в) те же четыре подгруппы со слиянием первой и второй в связи с близкой выживаемостью;

Таблица 4

**Сравнение выживаемости в группах разработки шкалы и подтверждения по трем уровням шкалы START: низкий ( $\leq 6$  баллов), средний (7–8 баллов) и высокий ( $\geq 9$  баллов)**

**Survival comparison between developmental and validation groups in subgroups of patients with low (score  $\leq 6$ ), intermediate (score 7–8) and high risk (score  $\geq 9$ )**

Месяцы	Группа разработки		Группа подтверждения		Различие в оценке выживаемости [тест Wilcoxon], p
	Число пациентов, достигших интервала	Кумулятивная доля выживших к концу интервала, %	Число пациентов, достигших интервала	Кумулятивная доля выживших к концу интервала, %	
<b>Низкий риск (баллы <math>\leq 6</math>)</b>					
0	438	97,3 ± 1,0	412	96,9 ± 1,1	[1,223], 0,27
12	370	96,2 ± 1,0	336	93,9 ± 1,3	
24	235	95,3 ± 1,1	206	93,2 ± 1,4	
36	128	95,2 ± 1,3	108	90,8 ± 1,8	
48	70	91,0 ± 2,1	64	88,2 ± 2,7	
60	47	86,7 ± 4,1	42	88,4 ± 2,6	
<b>Средний риск (баллы 7–8)</b>					
0	238	94,1 ± 1,6	226	91,3 ± 1,9	[0,103], 0,74
12	196	85,3 ± 2,4	173	87,3 ± 2,1	
24	113	83,1 ± 2,9	104	84,5 ± 2,9	
36	54	78,0 ± 3,6	57	77,3 ± 4,2	
48	21	73,6 ± 5,6	28	77,4 ± 4,7	
60	19	65,5 ± 8,1	19	67,5 ± 8,4	
<b>Высокий риск (баллы <math>\geq 9</math>)</b>					
0	252	75,7 ± 2,4	290	78,9 ± 2,5	[0,859], 0,35
12	174	62,6 ± 3,4	209	65,6 ± 3,2	
24	98	49,6 ± 4,0	129	55,1 ± 3,6	
36	45	43,4 ± 4,4	55	42,2 ± 4,6	
48	26	36,3 ± 5,4	26	39,4 ± 4,8	
60	17	28,0 ± 6,9	22	22,7 ± 6,2	

- г) три подгруппы с примерно равным числом пациентов;  
 д) три подгруппы с визуально близкой выживаемостью по рис. 5.  
 е) уменьшение числа групп до двух за счет объединения двух последних групп из варианта д.

Общее сравнение выживаемости по всем шести разделениям на группы показало значимое и сходное по выраженности различие в выживаемости между подгруппами с выбранными диапазонами балльных оценок ( $\chi^2$  в лог-ранговом тесте – в диапазоне 274–474;  $p < 0,001$ ).

Мы оценили выживаемость в группе **подтверждения** в целом и при разделении на подгруппы с разными уровнями риска по разработанной шкале при попарном сравнении (рис. 6). При разделении на пять подгрупп (вариант **а**) не было различий в выживаемости между первой (0–4 балла) и второй (5 бал-

лов), а также между второй и третьей (6–7 баллов). Аналогично при разделении на четыре подгруппы (вариант **б**) по выживаемости не различались первая (0–4 балла) и вторая (5–6 баллов) подгруппы; объединение их в одну (вариант **в**) не ухудшило качества разделения ( $\chi^2$  не уменьшился). Вариант равномерного разделения пациентов на три примерно равные группы (г) не улучшил разделения по сравнению с вариантом **в**. Разделение групп по визуально схожим графикам выживаемости (вариант **д**) дало очень малое количество пациентов в третьей группе (5,8%). Мы считаем наиболее клинически полезным вариант **в**, поскольку он относит большее число пациентов к группе низкого риска (тем самым исключая избыточное завышение риска). Этот вариант выбран нами в качестве основы разделения пациентов на группы низкого (0–6 баллов), среднего (7–8 баллов) и высокого (9 и более) риска.

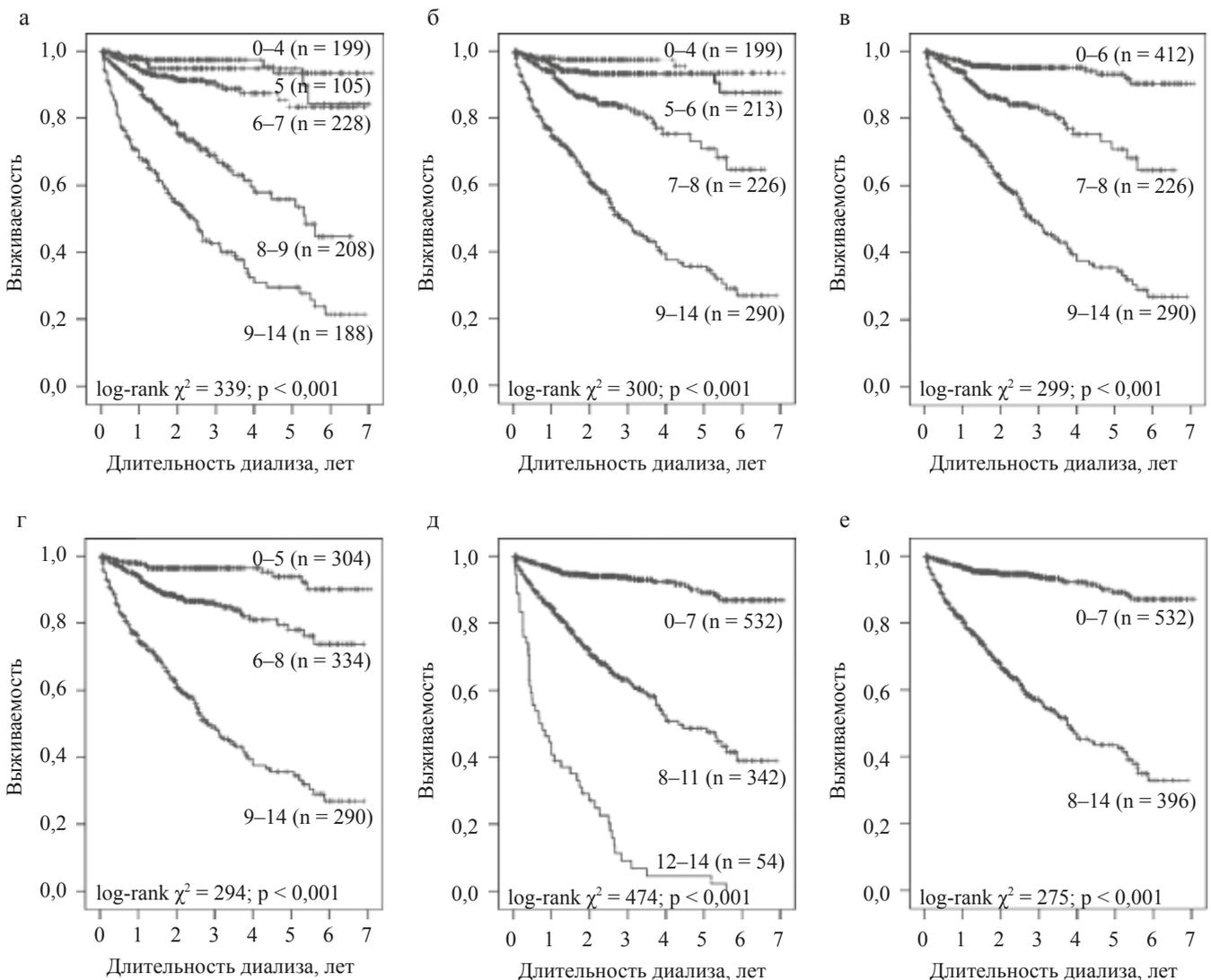


Рис. 6. Сравнение выживаемости пациентов по подгруппам при различных вариантах разделения группы подтверждения. У каждой кривой обозначен соответствующий ей диапазон баллов (в скобках – число пациентов в подгруппе)

Fig. 6. Survival comparison between subgroups in different variants of patient allocation. Every survival curve marked by according score range (and number of patients in brackets)

Подтверждения сходной выживаемости в группе разработки и в группе подтверждения шкалы представлены в табл. 4 отдельно для низкого, среднего и высокого уровней риска в соответствии с балльной оценкой. Различия в выживаемости между подгруппами разного уровня риска в группе подтверждения остались схожими с таковыми в группе разработки шкалы: статистика Wilcoxon ( $W$ ) = 8,78 ( $p = 0,02$ ) vs 15,31 ( $p < 0,001$ ) при сравнении подгрупп низкого и среднего риска и  $W = 25,18$  ( $p < 0,001$ ) vs 39,21 ( $p < 0,001$ ) при сравнении подгрупп среднего и высокого риска.

В сравнении с пациентами с низкими балльными оценками по шкале START ( $\leq 6$  баллов) пациенты со средним уровнем оценок (7–8 баллов) имели в 3,6 раза (95% ДИ 2,3–5,6), а пациенты с высокими оценками ( $\geq 9$  баллов) – в 12,6 раза (95% ДИ 8,9–19,3) больший 5-летний риск смерти. При рассмотрении шкалы START в качестве непрерывной переменной каждый балл соответствовал увеличению риска смерти в 1,54 раза (95% ДИ 1,47–1,59) при средней балльной оценке в 7 баллов. В связи с небольшим числом пациентов в крайних группах (до 2 баллов и от 12 баллов) указанную номинальную оценку следует принимать с осторожностью вне средней части диапазона (3–11 баллов).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Диализ является не только жизнесберегающим методом лечения. Ему присущи собственные специфические проблемы и риски. Поэтому показания к старту диализа должны основываться на максимальном учете всех доступных данных и обстоятельств. К сожалению, существенная доля пациентов по-прежнему начинает диализ с явными экстренными показаниями к нему (например, гиперкалиемия, выраженная гипергидратация, декомпенсированный метаболический ацидоз, высокая объем-зависимая артериальная гипертензия, серозиты, энцефалопатия) [9]. Сроки начала диализа в мировой практике крайне вариабельны, что связано с рядом факторов, которые могут играть роль при принятии решения [3]. С одной стороны, слишком раннее начало ГД, раньше реальной потребности в нем, является трудным и затратным как для самого пациента, так и для системы здравоохранения в целом [10, 11]. С другой стороны, слишком долгое откладывание начала диализа приводит к увеличению длительности воздействия уремической интоксикации на системы и органы пациента с соответствующим нежелательным ростом рисков летальности и прогрессирования коморбидности. Поскольку последовательность и темпы развития симптомов и признаков уремии в континууме прогрессирования ХБП весьма вариабельны, многолетние поиски объективной меры, которая могла бы указать на необходимость старта диализа, фокусировались на остаточной функции почек. Вместе с тем в

большинстве международных и национальных рекомендаций (например, в Российских рекомендациях по гемодиализу и гемодиализации [12]) авторы подчеркивают, что «диализ следует начинать:

- 1) при развитии признаков уремии – серозитов, ацидоза, электролитных нарушений, зуда;
- 2) невозможности консервативными методами обеспечить адекватный контроль статуса гидратации;
- 3) прогрессивном ухудшении нутриционного статуса;
- 4) развитии когнитивных расстройств».

«Такие симптомы часто (но не во всех случаях) наблюдаются при снижении СКФ до 5–10 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Начало диализного лечения при уровне СКФ ниже 5 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> может быть отложено в исключительных случаях». Таким образом, признается, что кроме СКФ (расчетной или измеренной), иные факторы могут играть важную роль в процессе принятия решения. И даже сама продолжительность преддиализного наблюдения после достижения уровня СКФ 10 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> может быть независимым прогностическим фактором [7]. Эти причины могут влиять на последующую выживаемость диализного пациента и тем самым служить предиктором твердых исходов. В качестве примера можно привести данные недавнего исследования Selim G. и соавт., в котором небольшую группу больных (190 человек), разделили по срокам обращения – раннему (за 12 и более месяцев до начала диализа) и позднему (менее 12 месяцев) и наблюдали в течение 5 лет. И в том, и в другом случае старт диализа мог быть ранним или поздним. Наиболее низкая летальность была отмечена при раннем обращении (возможность планового начала ГД с предварительной коррекцией модифицируемых факторов риска) независимо от раннего или позднего старта диализа [13].

Все эти факторы часто анализируют для создания предсказывающей формулы риска летальности на диализе [8, 14], но такие формулы несравненно чаще разрабатываются, чем воплощаются в жизнь. Сами авторы подчеркивают, что популяционные формулы, включая предсказание летальности, не следует применять к конкретному пациенту [15]. Очевидно, что в сравнении с предсказанием риска летальности более полезным могло бы быть выявление модифицируемых факторов, влияющих на твердые исходы.

В нашем проспективном наблюдении анализ предикторов летальности был выполнен на диализной популяции, начавшей ГД в 2009–2016 годах. Аналогичные оценки были выполнены другими исследователями:

- в 2015 году в отношении Европейской когорты пациентов со стартом ГД в 2007–2009 годах [8];
- в 2011 году в отношении пациентов, начавших диализ в Великобритании в 2002–2004 годах [15];
- в 2009 году – в отношении пожилых пациентов, стартовавших в 2002–2006 годах во Франции [16].

Таким образом, наши данные больше соответствуют современной диализной популяции с быстро меняющимся составом пациентов (в первую очередь по возрасту и коморбидности). Многие оценки акцентировались на немодифицируемых факторах риска [16–19]. Такой подход важен при прогностической оценке потребности в диализе. Мы же сознательно уделили основное внимание модифицируемым факторам или таким параметрам, которые изменяются во времени предсказуемым образом, открывая возможность использовать их в процессе принятия решения при старте диализа.

Обычно исследователи включают в анализ пациентов с длительностью лечения более 3 месяцев, поскольку факторами риска в более короткие сроки являются совсем иные параметры, а также из-за недоступности данных [19–21]. При этом редко учитывают важный факт экстренности старта диализа. А таких больных немало. Например, во Французском регистре – 35% [16], а в диализной популяции США – 49%, и эта пропорция не менялась от периода 2000–2005 годов к периоду 2005–2009 годов [3]. В нашем исследовании доля таких пациентов составила около 25%. Мы включали в наблюдение пациентов сразу же, как только они начинали диализ (кроме эпизодов обратимого ОПП). В нашей предшествующей работе было показано, что стабилизация летальности происходила к концу третьего квартала [9] – аналогично оценкам в анализе базы данных крупной диализной сети [21] и в Канадском регистре [22]. Таким образом, исключение первого квартала лечения из анализа ограничивает ценность исследования, сужая реальную популяцию до более узкой – соответствующей реальной популяции в весьма неопределенной мере. В качестве критерия экстренного начала диализа мы использовали отсутствие времени для создания постоянного сосудистого доступа и других мер подготовки к диализу (улучшить доступную консервативным мерам коррекцию анемии, артериального давления, водно-электролитного баланса). В некоторых исследованиях понятие экстренного старта определяется по длительности предшествовавшего старту наблюдения у нефролога (например, три месяца), в то время как в других исследованиях экстренный старт определялся по началу диализа в течение 24 часов от поступления [23].

Возможно, остаточная функция почек является наиболее важным модифицируемым фактором в предсказании твердых исходов у пациентов, начинающих лечение диализом. Только в малом числе исследований этот фактор не включен в анализ (главным образом из-за недоступности данных) [8, 15, 16]. В наблюдательных исследованиях на заключение могут влиять две противоположные почти неизбежные предвзятости (bias). С одной стороны, это предвзятость преждевременного старта (lead-time bias), когда стратегия раннего старта, возможно,

подвергает часть пациентов периоду ненужного диализа с кажущимся улучшением выживаемости за счет более длительного периода диализного лечения, но не более длительной жизни в целом. С другой – предвзятость выживаемости (survival bias), когда стратегия позднего старта приводит к отбору на диализ более здоровой популяции, поскольку более ослабленные и коморбидные пациенты погибают до позднего старта диализа [24]. Эти противоречия можно обойти, только выбрав точкой старта исследования уровень выделительной функции почек, который является заведомо «преддиализным» – до уровня, соответствующего как позднему, так и раннему старту (например, при СКФ 20 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>). Известно только одно такое завершённое рандомизированное клиническое испытание (IDEAL) [2], которое следует считать нейтральным по результатам и неосуществленным по протоколу, поскольку половина пациентов фактически реализовали старт диализа не в той группе, в которую были рандомизированы, и отличия в остаточной функции почек между группами были минимальны [24]. Результаты метаанализа 16 исследований в целом демонстрируют 4% увеличение риска в расчете на каждое увеличение остаточной функции почек на 1 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Однако, они оказались противоречивыми: *большие относительные риски смерти были связаны с большей измеренной СКФ, но с меньшей расчетной СКФ* [5]. Анализ исследования NECOSAD продемонстрировал различный эффект коррекции по предвзятости преждевременного старта для измеренной СКФ в сравнении с расчетной СКФ, при этом в исследовании присутствовало серьезное ограничение: пациенты, лечившиеся на диализном катетере, были исключены из исследования (а это возможный маркер экстренного старта) [25]. В другом анализе того же регистра преддиализное снижение измеренного, но нерасчетного СКФ было фактором риска смерти на диализе [26].

Систематический обзор Ramspek S.L. et al. (2016) включил 16 исследований; 7 формул предсказания летальности на диализе были проверены на внешней базе данных (NECOSAD) [27]; среди них формула Floege J. et al. [8] для предсказания одно- и двухлетней летальности на диализе оказалась оптимальной. Не все найденные в литературе формулы можно было проверить на базе данных NECOSAD, а различия в составе пациентов существенным образом влияли на результат. Затруднения в оценке формул встречались и из-за применения параметров, редко используемых в реальной клинической практике, что не соответствует текущим методологическим рекомендациям [28].

В сравнении с моделью J. Floege [8] наше исследование присвоило в балльной оценке в два раза меньший вес возрасту, близкий вес диабету, гиперкальциемии, уровню С-реактивного белка, гемоглобина; дополнительно в нашу модель вошли гиперфосфатемия (>1,66 ммоль/л) и индекс коморбидности по Чарлсон

(более 9 баллов, что может соответствовать сердечно-сосудистой патологии и онкологическому анамнезу в других моделях) с более высоким весом. При этом мы не включали в модель индекс массы тела в связи с интегральным характером этого показателя и недостаточной репрезентативностью этого метода [29]. В частности, рост пациентов можно включать в модель только на старте диализа. В последующие периоды он закономерно снижается у большинства диализных пациентов, однако это редко фиксируется в карте наблюдения. Уровень альбумина появлялся в модели множественной регрессии только вместо уровня СРБ.

I. Holme et al. [30] использовали базу данных исследования AURORA для создания предсказательной модели для оценки риска трехлетней летальности с пятью значимыми переменными, схожими с таковыми в нашей модели (возраст, альбумин, СРБ, диабет и история сердечно-сосудистой патологии), которые, однако, не были преобразованы в диапазон баллов. Площадь под кривой (AUC) в оценке операционных характеристик метода (ROC) составила 0,73 – несколько ниже нашей оценки – 0,82 (95% CI 0,78–0,86) для группы разработки шкалы и 0,79 (95% CI 0,74–0,84) для группы подтверждения (оба  $p < 0,001$ ).

В модели, созданной по базе данных Почечного регистра Великобритании, значимыми переменными были возраст, основное заболевание почек, коморбидность и лабораторные данные: гемоглобин, альбумин, креатинин, кальций крови (C-статистика = 0,73 по группе подтверждения). Модель достаточно точно распределяла пациентов по подгруппам с низким (6%), средним (19%), высоким (33%), очень высоким (59%) риском трехлетней летальности [15]. Более ранние оценки предикторов летальности включали главным образом или исключительно немодифицируемые параметры, хотя они и демонстрировали хорошую согласованность в группах подтверждения в отношении однолетней летальности [31, 32].

Мы считаем более полезным предсказание именно долгосрочных рисков в качестве реально пациент-ориентированного исхода. Особое внимание обратили на модифицированные факторы (или факторы, изменяющиеся предсказуемым образом). Система START учитывает конкретный вклад каждого из них в формирование отдаленной летальности у отдельного пациента. С одной стороны, такой подход должен мотивировать врача на их выявление и коррекцию. С другой – мы надеемся также на мотивирование самих больных, так как балльная оценка основных прогностически важных показателей их состояния для них более понятна и может использоваться при проведении образовательных семинаров (школ). Кроме того, перспективным представляется составление памяток и буклетов, в которых будут указаны целевые значения каждого показателя. Таким образом, больной также будет мотивирован на соблюдение рекомендаций и лучше будет

понимать, на что обращать внимание. В частности, станет очевидным, для чего нужно регулярно определять, помимо сывороточного креатинина, уровень фосфатов, кальция, СРБ. И регулярное посещение нефролога станет естественной необходимостью, так как реально может помочь коррекции модифицируемых факторов риска и сэкономить несколько баллов (в том числе и за плановое начало диализа).

Наличие среди параметров шкалы модифицируемых показателей открывает возможность замедлить постепенное увеличение балльной оценки для конкретного пациента по мере снижения остаточной функции почек. Так, коррекция анемии (до уровня  $>97$  г/л), кальциемии ( $<2,35$  ммоль/л), фосфатемии ( $<1,66$  ммоль/л), уровня СРБ ( $<6,5$  мг/л) и исключение вероятности экстренного старта диализа приведут к понижению балльной оценки и дадут дополнительное основание продолжить ведение пациента с ХБП5 без диализа, не понижая вероятности выживания более 5 лет.

Оставаясь приверженными тезису национальных рекомендаций о начале диализа по появлению значимой симптоматики в диапазоне рСКФ от 10 до 5 мл/мин, мы предлагаем использовать критическое значение шкалы (превышение 7 баллов) в качестве основания для непосредственного старта диализа. Это может существенно снизить летальность, по крайней мере 5-летнюю (временной горизонт проведенного наблюдательного исследования).

Вторым уровнем для принятия решения является достижение балльной оценки в 9 баллов и более («высокий риск» – табл. 4). Этот уровень может быть использован при реализации стратегии «intend-to-defer» – «с намерением отложить [начало диализа]». Реализация этой стратегии допустима лишь при наличии сформированного диализного доступа и обеспечении регулярного клинико-лабораторного наблюдения за пациентом. Мы считаем, что данная ситуация принципиально отличается от предыдущей с точки зрения выраженности метаболических нарушений и требует немедленного вмешательства для достижения целевых значений: уровня гемоглобина более 97 г/л, кальциемии не более 2,35 ммоль/л, фосфатемии менее 1,66 ммоль/л, уровня СРБ менее 6,5 мг/л. При неосуществимости выполнения хотя бы одного из перечисленных критериев решается вопрос о неотложном начале диализа. Для уточнения критических сроков выполнения поставленных задач необходимы дополнительные исследования.

Наше исследование имело некоторые ограничения вследствие не вполне строгого соответствия современным рекомендациям по предсказательным исследованиям [33, 34], что компенсировалось успешным внутренним подтверждением модели в отдельной группе из 928 вновь принятых на диализ пациентов.

Важной особенностью исследования, способствующей объективизации шкалы, является отсутствие кри-

териев включения и исключения при формировании групп разработки и подтверждения, благодаря чему получено отражение реального состава российской популяции пациентов. Это открывает возможность распространения использования шкалы в отечественных диализных центрах, поскольку состав петербургских пациентов в целом соответствует общероссийскому [9, 35]. Тем не менее для более убедительного подтверждения выводов и предложений планируется дальнейшая работа по внутренней валидации шкалы, желательна также внешняя валидация.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мы разработали и провели валидацию шкалы оценки рисков пятилетней летальности «START» для индивидуализации сроков начала ГД. Включение модифицируемых переменных и переменных, меняющихся предсказуемым образом, открывает возможность использовать ее в процессе принятия решения и о конкретных мерах по подготовке к диализу, и о его непосредственном начале. Применение шкалы может способствовать улучшению взаимодействия «врач–пациент», а также повышению мотивации к коррекции модифицируемых факторов риска. Предполагаем также, что перечисленные мероприятия будут содействовать достижению положительного экономического эффекта.

*Авторы благодарят профессора Г.Д. Шостку за ценные идеи и полезные комментарии, а также всех врачей и медицинских сестер Санкт-Петербургского городского нефрологического центра за помощь в сборе данных.*

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

*The authors declare no conflict of interest.*

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Rivara MB, Mehrotra R. Timing of Dialysis Initiation: What Has Changed Since IDEAL? *Semin. Nephrol.* 2017; 37 (2): 181–193. doi: 10.1016/j.semnephrol.2016.12.008.
2. Cooper BA, Branley P, Bulfone L, Collins JF, Craig JC, Fraenkel MB et al. IDEAL Study. A randomized, controlled trial of early versus late initiation of dialysis. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363 (7): 609–619. doi: 10.1056/NEJMoa1000552.
3. O'Hare AM, Wong SP, Yu MK, Wynar B, Perkins M, Liu CF et al. Trends in the Timing and Clinical Context of Maintenance Dialysis Initiation. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2015; 26 (8): 1975–1981. doi: 10.1681/ASN.2013050531.
4. Higuchi S, Nakaya I, Yoshikawa K, Chikamatsu Y, Sada K, Yamamoto S et al. Potential Benefit Associated With Delaying Initiation of Hemodialysis in a Japanese Cohort. *Kidney Int. Reports.* 2017; 2 (4): 594–602. doi: 10.1016/j.ekir.2017.01.015.
5. Susantitaphong P, Altamimi S, Ashkar M, Balk EM, Stel VS, Wright S, Jaber BL. GFR at initiation of dialysis and mortality in CKD: A meta-analysis. *Am. J. Kidney Dis.* 2012; 59 (6): 829–840. doi: 10.1053/j.ajkd.2012.01.015.
6. Sood MM, Manns B, Dart A, Hiebner B, Kappel J, Komenda P et al. Canadian Kidney Knowledge Translation and Generation Network (CANN-NET). Variation in the level of eGFR at dialysis initiation across dialysis facilities and geographic regions. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2014; 9 (10): 1747–1756. doi: 10.2215/CJN.12321213.
7. Slinin Y, Guo H, Li S, Liu J, Morgan B, Ensrud K et al. Provider and care characteristics associated with timing of dialysis initiation. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2014; 9 (2): 310–317. doi: 10.2215/CJN.04190413.
8. Floege J, Gillespie IA, Kronenberg F, Anker SD, Gioni I, Richards S et al. Development and validation of a predictive mortality risk score from a European hemodialysis cohort. *Kidney Int.* 2015; 87 (5): 996–1008. doi: 10.1038/ki.2014.419.
9. Земченков АЮ, Вишневецкий КА, Сабодаш АБ, Герасимчук РП, Ананьева АО, Конакова ИН и др. Сроки начала и другие факторы на старте диализа, влияющие на выживаемость: Санкт-Петербургский регистр пациентов на заместительной почечной терапии. *Нефрология и диализ.* 2017; 19 (2): 255–270. Zemchenkov AYU, Vishnevskii KA, Sabodash AB, Gerasimchuk RP, Ananieva AO, Konakova IN et al. The timing of dialysis start features associated with survival: St-Petersburg renal replacement therapy register. *Nephrology and Dialysis.* 2017; 19 (2): 255–270. [In Russ, English abstract]. doi: 10.28996/1680-4422-2017-2-255-270.
10. Rebollo Rubio A, Morales Asencio JM, Eugenia Pons Raventos M. Depression, anxiety and health-related quality of life amongst patients who are starting dialysis treatment. *J. Ren. Care.* 2017; 43 (2): 73–82. doi: 10.1111/jorc.12195.
11. Komenda P, Gavaghan MB, Garfield SS, Poret AW, Sood MM. An economic assessment model for in-center, conventional home, and more frequent home hemodialysis. *Kidney Int.* 2012; 81 (3): 307–313. doi: 10.1038/ki.2011.338.
12. Строчков АГ, Гуревич КЯ, Ильин АП, Денисов АЮ, Земченков АЮ, Андрусов АМ и др. Лечение пациентов с хронической болезнью почек 5-й стадии (ХБП 5) методами гемодиализа и гемодильтрации. Клинические рекомендации. *Нефрология.* 2017; 21 (3): 92–111. Strokov GA, Gurevich KYA, Ilyin AP, Denisov AYU, Zemchenkov AYU, Andrushev AM et al. Treatment of patients with chronic kidney disease stage 5 by hemodialysis and hemodiafiltration. Clinical Guidelines. Russian Dialysis Society Working Group. *Nephrology.* 2017; 21 (3): 92–111. [In Russ, English abstract]. doi: 10.24884/1561-6274-2017-3-92-111.
13. Selim G, Stojceva-Taneva O, Spasovski G, Tozija L, Grozdanovski R, Georgievska-Ismail L et al. Timing of nephrology referral and initiation of dialysis as predictors for survival in hemodialysis patients: 5-year follow-up analysis. *Int. Urol. Nephrol.* 2015; 47 (1): 153–160. doi: 10.1007/s11255-014-0794-y.

14. Doi T, Yamamoto S, Morinaga T, Sada KE, Kurita N, Onishi Y. Risk Score to Predict 1-Year Mortality after Haemodialysis Initiation in Patients with Stage 5 Chronic Kidney Disease under Predialysis Nephrology Care. *PLoS One*. 2015; 10 (6): e0129180. doi: 10.1371/journal.pone.0129180.
15. Wagner M, Ansell D, Kent DM, Griffith JL, Naimark D, Wanner C et al. Predicting mortality in incident dialysis patients: an analysis of the United Kingdom Renal Registry. *Am. J. Kidney Dis*. 2011; 57 (6): 894–902. doi: 10.1053/j.ajkd.2010.12.023.
16. Couchoud C, Labeeuw M, Moranne O, Allot V, Esnault V, Frimat L et al. French Renal Epidemiology and Information Network (REIN) registry. A clinical score to predict 6-month prognosis in elderly patients starting dialysis for end-stage renal disease. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2009; 24 (5): 1553–1561. doi: 10.1093/ndt/gfn698.
17. Cohen LM, Ruthazer R, Moss AH, Germain MJ. Predicting six-month mortality for patients who are on maintenance hemodialysis. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol*. 2010; 5 (1): 72–79. doi: 10.2215/CJN.03860609.
18. Jaar BG, Coresh J, Plantinga LC, Fink NE, Klag MJ, Levey AS et al. Comparing the risk for death with peritoneal dialysis and hemodialysis in a national cohort of patients with chronic kidney disease. *Ann. Intern. Med*. 2005; 143 (3): 174–183.
19. Yazawa M, Kido R, Ohira S, Hasegawa T, Hanafusa N, Iseki K et al. Early mortality was highly and strongly associated with functional status in incident Japanese hemodialysis patients: A cohort study of the large national dialysis registry. *PLoS One*. 2016; 11 (6): e0156951. doi: 10.1371/journal.pone.0156951.
20. Liu X, Huang R, Wu H, Wu J, Wang J, Yu X, Yang X. Patient characteristics and risk factors of early and late death in incident peritoneal dialysis patients. *Sci Rep*. 2016; 6: 32359. doi: 10.1038/srep32359.
21. Lukowsky LR, Kheifets L, Arah OA, Nissenson AR, Kalantar-Zadeh K. Patterns and Predictors of Early Mortality in Incident Hemodialysis Patients: New Insights. *Am. J. Nephrol*. 2012; 35 (6): 548–558. doi: 10.1159/000338673.
22. Jain AK, Sontrop JM, Perl J, Blake PG, Clark WF, Moist LM. Timing of peritoneal dialysis initiation and mortality: analysis of the Canadian Organ Replacement Registry. *Am. J. Kidney Dis*. 2014; 63 (5): 798–805. doi: 10.1053/j.ajkd.2013.10.054.
23. Magalhães LP, dos Reis LM, Gracioli FG, Pereira BJ, de Oliveira RB, de Souza AA et al. Predictive Factors of One-Year Mortality in a Cohort of Patients Undergoing Urgent-Start Hemodialysis. *PLoS ONE*. 2017; 12 (1): e0167895. doi:10.1371/journal.pone.0167895.
24. Андрусев АМ, Земченков АЮ. Режим диализа и остаточная функция почек. *Нефрология и диализ*. 2017; 19 (4): 483–492. *Andrusev AM, Zemchenkov AYU*. Dialysis regimen and residual renal function. *Nephrology and Dialysis*. 2017; 19 (4): 483–492. [In Russ, English abstract]. doi: 10.28996/1680-4422-2017-4-522-530.
25. Janmaat CJ, van Diepen M, Krediet RT, Hemmelder MH, Dekker FW. Effect of glomerular filtration rate at dialysis initiation on survival in patients with advanced chronic kidney disease: what is the effect of lead-time bias? *Clin. Epidemiol*. 2017; 9: 217–230. doi: 10.2147/CLEP.S127695.
26. Ramspek CL, Nacak H, van Diepen M, van Buren M, Krediet RT, Rotmans JI et al. NECOSAD Study Group. Pre-dialysis decline of measured glomerular filtration rate but not serum creatinine-based estimated glomerular filtration rate is a risk factor for mortality on dialysis. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2017; 32 (1): 89–96. doi: 10.1093/ndt/gfw236.
27. Ramspek CL, Voskamp PWM, Krediet RT, Dekker FW, van Diepen M. Prediction models for the mortality risk in chronic dialysis patients: a systematic review and independent external validation study. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2016; 31 (suppl\_1): i20. doi: 10.1093/ndt/gfw125.01.
28. van Diepen M, Ramspek CL, Jager KJ, Zoccali C, Dekker FW. Prediction versus aetiology: common pitfalls and how to avoid them. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2017; 32 (suppl\_2): ii1–ii5. doi: 10.1093/ndt/gfw459.
29. Яковенко А, Румянцев А, Сомова В. Современный подход к оценке компонентного состава тела у больных на гемодиализе. *Врач*. 2018; (1): 43–45. *Yakovenko A, Rummyantsev A, Somova V*. A current approach to estimating the body composition of patients on hemodialysis. *Vrach*. 2018; (1): 43–45. [In Russ, English abstract]. doi: 10.29296/25877305-2018-01-12.
30. Holme I, Fellström BC, Jardin AG, Schmieider RE, Zannad F, Holdaas H. Prognostic model for total mortality in patients with haemodialysis from the Assessments of Survival and Cardiovascular Events (AURORA) study. *J. Intern. Med*. 2012; 271 (5): 463–471. doi: 10.1111/j.1365-2796.2011.02435.x.
31. Mauri JM, Clèries M, Vela E. Catalan Renal Registry. Design and validation of a model to predict early mortality in haemodialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2008; 23 (5): 1690–1696. doi: 10.1093/ndt/gfm728.
32. Geddes CC, van Dijk PC, McArthur S, Metcalfe W, Jager KJ, Zwinderman AH et al. The ERA-EDTA cohort study-comparison of methods to predict survival on renal replacement therapy. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2006; 21 (4): 945–956.
33. Dekker FW, Ramspek CL, van Diepen M. Con: Most clinical risk scores are useless. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2017; 32 (5): 752–755. doi: 10.1093/ndt/gfx073.
34. Wynants L, Collins GS, Van Calster B. Key steps and common pitfalls in developing and validating risk models. *BJOG*. 2016. doi: 10.1111/1471-0528.14170.
35. Бикбов БТ, Томлина НА. Состав больных и показатели качества лечения на заместительной терапии терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации в 1998–2013 гг. *Нефрология и диализ*. 2016; 18 (2): 98–164. *Bikbov BT, Tomilina NA*. The contingent and treatment quality indicators in patients on replacement therapy of end stage renal disease in the Russian Federation in 1998–2013 years. *Nephrology and Dialysis*. 2016; 18 (2): 98–164. [In Russ, English abstract].

Статья поступила в редакцию 16.12.2017 г.

The article was submitted to the journal on 16.12.2017