

# СОСУДИСТЫЙ ДОСТУП И ВЫЖИВАЕМОСТЬ ПАЦИЕНТОВ НА ГЕМОДИАЛИЗЕ: ОСОБЕННОСТИ ПРИЧИННО-СЛЕДСТВЕННОЙ СВЯЗИ

А.Б. Зулькарнаев, Н.М. Фоминых, З.Б. Карданахишвили

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского», Москва, Российская Федерация

**Цель:** проанализировать особенности причинно-следственной связи типа сосудистого доступа на момент начала гемодиализа (ГД) и выживаемости пациентов с учетом причины хронической болезни почек (ХБП) и коморбидного фона. **Материалы и методы.** В ретроспективный анализ было включено 604 пациента на программном гемодиализе, которые были разделены на три группы: «АВФ» (n = 336) – пациенты, начавшие и продолжившие ГД с использованием АВФ; «ЦВК-АВФ» (n = 152) – пациенты, начавшие ГД с использованием ЦВК с последующей успешной конверсией на АВФ; «ЦВК» (n = 116) – пациенты, начавшие и продолжившие ГД с использованием ЦВК. Пациенты с иными видами конверсий не включались в анализ. Средний период наблюдения с момента начала ГД составил 38 [интерквартильный размах 19; 48] месяцев. **Результаты.** Нескорректированная выживаемость через 5 лет в группе «АВФ» была 61% [95% ДИ 51,8; 71,9], в группе «ЦВК-АВФ» – 53,9% [95% ДИ 42,5; 67], в группе «ЦВК» – 31,6% [95% ДИ 21,4; 41,4]. Выживаемость в группе «ЦВК» отличалась от групп «АВФ» (p < 0,0001) и «ЦВК-АВФ» (p < 0,0001). Пациенты групп «ЦВК-АВФ» и «ЦВК» имели значительно худший коморбидный фон, чем больные группы «АВФ». После коррекции на коморбидность, возраст, пол и причину ХБП выживаемость в группах через 5 лет была: в группе «АВФ» – 56,7% [95% ДИ 51,1; 62,8], в группе «ЦВК-АВФ» – 51,7% [95% ДИ 42,5; 61,7], в группе «ЦВК» – 33,3% [95% ДИ 24; 42,8]. Группа «АВФ» статистически значимо отличалась от группы «ЦВК» (p < 0,001), но не группы «ЦВК-АВФ» (p = 0,425). Группа «ЦВК-АВФ» также статистически значимо отличалась от группы «ЦВК» (p = 0,009). Важными факторами риска были сахарный диабет и системные заболевания. У больных сахарным диабетом через 5 лет скорректированная (на пол, возраст, причину ХБП и коморбидность) выживаемость в группе АВФ была 38,1% [95% ДИ 29; 47,1], в группе «ЦВК-АВФ» – 29,7% [95% ДИ 18,9; 41,2], в группе «ЦВК» – 20,3% [95% ДИ 11,6; 31,8]. Группа «АВФ» статистически значимо отличалась от группы «ЦВК» (p = 0,001), а также от группы «ЦВК-АВФ» (p = 0,011). Группа «ЦВК-АВФ» также статистически значимо отличалась от группы «ЦВК» (p = 0,021). У больных с системными процессами через 5 лет скорректированная выживаемость в группе АВФ была 34,2% [95% ДИ 18,8; 50,3], в группе «ЦВК-АВФ» – 23,9% [95% ДИ 10,5; 40,3], в группе «ЦВК» – 20,5% [95% ДИ 7,3; 38,5]. Мы не отметили статистически значимых различий между группами (p > 0,05 во всех случаях). **Заключение.** Начало ГД с использованием ЦВК не ухудшает прогноз при условии последующей успешной конверсии на АВФ. Использование ЦВК в качестве единственного сосудистого доступа ассоциировано со значительным повышением скорректированного риска смерти. У больных сахарным диабетом использование ЦВК ассоциировано с ухудшением скорректированной выживаемости даже при условии последующей успешной конверсии на функциональную АВФ. У больных с системными процессами (васкулиты, миеломная болезнь, ВИЧ-ассоциированная нефропатия, новообразования почек и др.) отмечается низкая прогнозируемая выживаемость при любых типах сосудистого доступа (значимых различий между типами сосудистого доступа нет). Различия в выживаемости детерминированы не только типом сосудистого доступа, но и во многом коморбидным фоном.

**Ключевые слова:** сосудистый доступ, гемодиализ, артериовенозная фистула, центральный венозный катетер, выживаемость, коморбидность, фактор риска.

**Для корреспонденции:** Зулькарнаев Алексей Батыргараевич. Адрес: 129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2, корпус 6. Тел. (916) 705-98-99. E-mail: 7059899@gmail.com

**For correspondence:** Zulkarnaev Alexey Batyrgaraevich. Address: building 6, 61/2, Shchepkina str., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel. (916) 705-98-99. E-mail: 7059899@gmail.com

# VASCULAR ACCESS AND SURVIVAL OF PATIENTS WITH HEMODIALYSIS: FEATURES OF CAUSE-EFFECT RELATIONSHIP

A.B. Zulkarnaev, N.M. Fominykh, Z.B. Kardanakhshvili

M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russian Federation

**Aim:** to analyze features of the causal relationship between the vascular access type at the time of hemodialysis (HD) start and survival rates of patients, taking into account the cause of chronic kidney disease (CKD) and comorbidity. **Materials and methods.** The retrospective analysis included 604 HD patients divided into three groups: «AVF» (n = 336) patients started and continued HD with AVF; «CVC-AVF» (n = 152) patients started HD with CVC and later successfully converted to AVF; «CVC» (n = 116) patients who started and continued HD with CVC only. Patients with other types of conversions were not included in the analysis. The mean follow-up period since the beginning of HD was 38 [interquartile range 19; 48] months. **Results.** Unadjusted survival rate after 5 years in the AVF group was 61% [95%CI 51.8; 71.9], that in the CVC-AVF group – 53.9% [95%CI 42.5; 67], and that in the CVC group – 31.6% [95% CI 21.4; 41.4]. Survival rate in the CVC group varied from that in the AVF (p < 0.0001) and CVC-AVF (p < 0.0001) groups. CVC-AVF and CVC groups patients had significantly worse comorbidity than that of AVF group patients. After adjustment for comorbidity, age, sex, and cause of CKD, the survival rate in the groups after 5 years came to the following: 56.7% [95%CI 51.1; 62.8] in the AVF group, 51.7% [95%CI 42.5; 61.7] in the CVC-AVF group, 33.3% [95%CI 24; 42.8] in the CVC group. The results in the AVF group differed significantly from that in the CVC group (p < 0.001), but not from that in the CVC-AVF group (p = 0.425). The results in the CVC-AVF group are also statistically significantly varied from that in the CVC group (p = 0.009). Diabetes mellitus and systemic diseases were important risk factors. In the 5 years' time period the survival rate of the group of patients with diabetes mellitus within in the AVF group adjusted (for sex, age, cause of CKD and comorbidity) was 38.1% [95% CI 29; 47.1], that in the CVC-AVF group – 29.7% [95% CI 18.9; 41.2] and that in the CVC group – 20.3% [95% CI 11.6; 31.8]. The results in the AVF group statistically significantly differed from that in the CVC group (p = 0.001), and from that in the CVC-AVF group (p = 0.011). The results in the CVC-AVF group are also statistically significantly varied from that in the CVC group (p = 0.021). In the 5 years' time period the adjusted survival rate within the patients in the AVF group with systemic processes, was 34.2% [95% CI 18.8; 50.3], that in the CVC-AVF group – 23.9% [95% CI 10.5; 40.3], and that in the CVC group – 20.5% [95% CI 7.3; 38.5]. We did not note statistically significant differences between the groups (p > 0.05 in all cases). **Conclusion.** The HD beginning with the use of CVC does not increase the risk of death in case of successful conversion to AVF. The use of CVC as the only vascular access is associated with a significant increase in the adjusted risk of death. Within the patients with diabetes mellitus, the use of CVC is associated with a deterioration of the adjusted survival rate even with subsequent successful conversion to functional AVF. Patients with systemic processes (vasculitis, myeloma, HIV-associated nephropathy, renal neoplasms, etc.) have low predicted survival rate disregarding the type of vascular access (there are no significant differences between the types of vascular access). The differences in survival rates are determined not only by the types of vascular access, but also by the comorbid background.

*Key words:* vascular access, hemodialysis, arteriovenous fistula, central venous catheter, survival, comorbidity, risk factor.

## ВВЕДЕНИЕ

Общепризнано, что нативная артериовенозная фистула (АВФ) – оптимальный сосудистый доступ для гемодиализа (ГД). Больные с АВФ имеют лучшие показатели выживаемости, чем больные с иными типами сосудистого доступа [1–3]. Вместе с тем очевидно, что выживаемость пациентов также определяется множеством других сильных взаимосвязанных факторов: возраст, причина ХБП, коморбидный фон, адекватность диализа (которая также во многом определяется сосудистым доступом), уровень компенсации анемии, минеральных нарушений, нарушений

волемического статуса и др. [4–7]. Более того, ряд факторов (например, пол, возраст, наличие сахарного диабета) также частично ограничивают возможности создания устойчивого сосудистого доступа и могут существенно повлиять на подходы к обеспечению больных оптимальным доступом [8, 9].

В России значительная доля пациентов начинает ГД внепланово с использованием центрального венозного катетера (ЦВК) [10]. При этом большая часть пациентов, начавших ГД с использованием ЦВК, получают впоследствии функциональную АВФ. Начало диализной терапии – один из важнейших и сложней-

ших этапов лечения пациентов с хронической болезнью почек (ХБП). При этом важно понять, в какой степени ближайшая и отдаленная выживаемость пациентов определяется сосудистым доступом на момент начала ГД, а в какой – другими факторами. Это приобретает еще большую актуальность в свете того, что, как мы писали ранее [11], формирование АВФ за неделю до начала ГД или в течение двух недель после начала ГД сопряжено с повышенным риском тромбоза АВФ.

**Цель исследования:** проанализировать особенности причинно-следственной связи типа сосудистого доступа на момент начала ГД и выживаемости пациентов с учетом причины ХБП и коморбидного фона.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

**Пациенты.** В ретроспективный анализ было включено 604 пациента на программном гемодиализе, которые удовлетворяли критериям включения: возраст более 18 лет, продолжительность гемодиализа не менее 12 месяцев (если смерть пациента происходила раньше, такое наблюдение включалось в анализ), наличие достоверных сведений об анамнезе и катамнезе, один из трех вариантов сосудистого доступа. Конечная точка – смерть пациента. Пациенты были разделены на три группы: «АВФ» (n = 336 – 55,6%) – пациенты, начавшие и продолжившие ГД с использованием АВФ (у пациентов этой группы в случае тромбоза АВФ применялся ЦВК менее 30 дней), «ЦВК-АВФ» (n = 152 – 25,2%) – пациенты, начавшие ГД с использованием ЦВК с последующей успешной конверсией на АВФ и «ЦВК» (n = 116 – 19,2%) – пациенты, начавшие и продолжившие ГД с использованием ЦВК (попытки создания другого сосудистого доступа были безуспешны). Пациенты с иными видами конверсий не включались в анализ, в случае трансплантации почки наблюдение было цензурировано.

Средний период наблюдения с момента начала ГД всей когорты составил 38 [интерквартильный размах – ИКР 19; 48] месяцев, выживших – 44 [ИКР 37; 50] месяцев (минимум 16, максимум 60).

Для оценки коморбидного фона была использована шкала CIRS (Cumulative Illness Rating Scale) [12] в модификации Миллера [13] как наиболее удобная для ретроспективного анализа в условиях нашего центра. Кроме того, эта шкала не включает в себя возраст, что позволяет проанализировать влияние этого предиктора отдельно. Данная шкала предполагает оценку состояния пациента по 14 категориям (изначально шкала включала 13 категорий, позже была добавлена категория «кровотворная система»). Ухудшение коморбидного фона сопровождается увеличением количества баллов по шкале CIRS (теоретический диапазон количества баллов от 0 до 56).

Обобщенные данные пациентов представлены в табл. 1.

Таблица 1

### Показатели пациентов (n = 604)

#### Patients data (n = 604)

Пол (м/ж)	53,3/46,7%
Возраст, лет	56 [33; 69]*
Причины ХБП	
– гломерулонефрит	31% (187)
– пиелонефрит	11,8% (71)
– сахарный диабет	25,7% (155)
– поликистоз почек	16,2% (98)
– системные процессы	15,4% (93)

*Примечание.* \* медиана и интерквартильный размах

*Note.* \* median and interquartile range.

К группе системных процессов были отнесены больные с васкулитами, миеломной болезнью, ВИЧ-инфекцией, больные с новообразованием почек (часть из них – ренопривные), больные, перенесшие химиотерапию, имеющие длительный анамнез наркомании, и др.

**Источник данных.** Основой для составления базы данных была систематизированная информация, полученная из Медицинской информационной системы ЛПУ «Эверест» версии 15.3 (ЗАО «АИТ-холдинг»), а также из амбулаторных диализных центров.

**Статистическая обработка.** Количественные показатели приведены в виде медианы и интерквартильного размаха (ИКР).

Нескорректированную выживаемость пациентов оценивали по методу Каплана–Мейера с построением кривых выживаемости и вычислением несимметричных 95% доверительных интервалов (95% ДИ). Значимость различий оценивали при помощи критериев log-rank (отдаленный период) и Breslow (ближайший период). Получали скорректированную оценку выживаемости и проводили анализ факторов риска при помощи регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса. Соблюдение условия о пропорциональности рисков проверяли при помощи анализа остатков Шенфельда (Schoenfeld residuals). Проверку линейности связи предикторов и логарифма функции риска проводили при помощи анализа мартингалов остатков (martingale residuals). Также графики этих остатков анализировали на предмет выбросов (outliers) совместно с анализом DFBETAs для идентификации влиятельных наблюдений. Проверку на коллинеарность предикторов проводили при помощи анализа корреляционной матрицы.

При оценке соблюдения допущений регрессии Кокса было выявлено, что предиктор «тип доступа» имеет статистически значимую зависимость от времени, что нарушает предположение о пропорциональности. Для устранения этой зависимости включали этот предиктор

тор как зависящую от времени ковариату (использовали нормировку на среднее значение логарифма времени:  $\text{access\_type\_tvc} = \text{access\_type} \times (\ln(t) - \text{mean\_ln}(t))$ ). Диагностика модели показала ее приемлемое качество. Точечные доверительные интервалы для скорректированной кривой выживаемости вычисляли при помощи процедуры «survsci» [14].

Сравнение количества баллов на шкале CIRS проводили при помощи критерия Краскела–Уоллиса (в качестве omnibusного теста) и критерия Данна (для апостериорных попарных сравнений). Зависимость коморбидности от возраста исследовали при помощи рангового критерия корреляции Спирмена.

Смертность исследовали при помощи анализа инцидентности (incidence rate). Под инцидентностью понимали интенсивность наступления событий: количество событий за стандартизованный временной интервал (количество смертей на 100 пациенто-месяцев наблюдения). Отношение двух инцидентностей (incidence rate ratio – IRR) интерпретировали как относительный риск.

Статистическую обработку проводили в программе Stata 14.2 (StataCorp, США). Оценивали двусторонний уровень значимости. Значения p-value менее 0,05 считали статистически значимыми.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Нескорректированная выживаемость представлена на рис. 1. Через 60 месяцев выживаемость в группе «АВФ» была 61% [95% ДИ 51,8; 71,9], в группе «ЦВК-АВФ» – 53,9% [95% ДИ 42,5; 67], в группе «ЦВК» – 31,6% [95% ДИ 21,4; 41,4].

Из рис. 1 видно, что интенсивность наступления событий непостоянна во времени, при этом эта динамика также различается и между группами. Выявленная зависимость заслуживает отдельного анализа (рис. 2). Пациенты групп «ЦВК-АВФ» и «ЦВК» в течение первого года от начала ГД имели более высокие показатели смертности (incidence rate) по сравнению с «АВФ»: IRR 1,74 [95% ДИ 1,086; 2,767],  $p = 0,0219$  и 3,016 [95% ДИ 1,943; 4,674],  $p < 0,001$  соответственно. Группы «ЦВК» и «ЦВК-АВФ» также различались (даже с поправкой на множественные сравнения) по интенсивности наступления событий: IRR 1,73 [95% ДИ 1,081; 2,797],  $p = 0,023$ .

Далее (ко второму году после начала ГД) в группе «ЦВК-АВФ» происходило значительное снижение интенсивности событий, и мы не отметили различий между этими группами в течение всего оставшегося анализируемого периода. Интенсивность событий в группе «ЦВК» оставалась значительно выше, чем в группах «АВФ» и «ЦВК-АВФ» до третьего года включительно: IRR 2,669 [95% ДИ 1,108; 5,951],  $p = 0,03$  (по сравнению с объединенным показателем для групп «АВФ» и «ЦВК-АВФ»). Далее статистически значимые различия между группами отсутствовали.

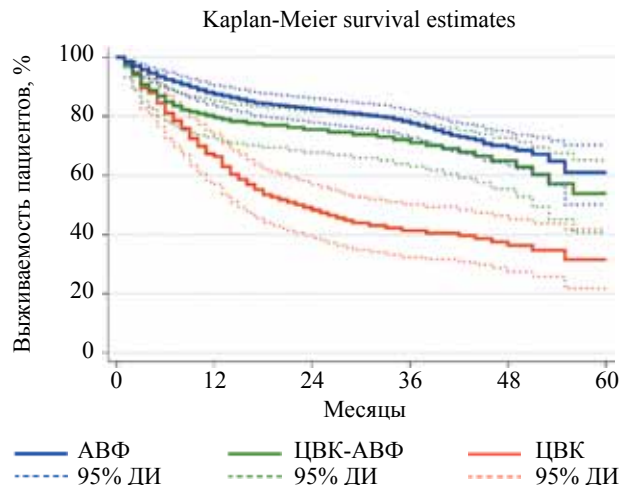


Рис. 1. Выживаемость пациентов в зависимости от типа сосудистого доступа. Значимость различий: log rank «АВФ»–«ЦВК-АВФ»:  $p = 0,119$ , «ЦВК-АВФ»–«ЦВК»:  $p < 0,0001$ , «АВФ»–«ЦВК»:  $p < 0,0001$ ; Breslow «АВФ»–«ЦВК-АВФ»:  $p = 0,031$ , «ЦВК-АВФ»–«ЦВК»:  $p < 0,0001$ , «АВФ»–«ЦВК»:  $p < 0,0001$

Fig. 1. Survival rates of patients depending on the type of vascular access. Significance of differences: log rank «AVF»–«CVC-AVF»:  $p = 0.119$ , «CVC-AVF»–«CVC»:  $p < 0.0001$ , «AVF»–«CVC»:  $p < 0.0001$ ; Breslow «AVF»–«CVC-AVF»:  $p = 0.031$ , «CVC-AVF»–«CVC»:  $p < 0.0001$ , «AVF»–«CVC»:  $p < 0.0001$

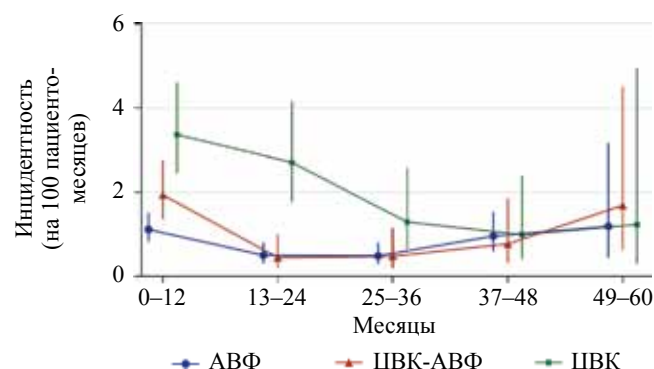


Рис. 2. Смертность (инцидентность) на 100 пациенто-месяцев в зависимости от типа сосудистого доступа

Fig. 2. Mortality (incidence rates) per 100 patient-months, depending on the type of vascular access

Мы рассмотрели различия в коморбидности в зависимости от типа доступа и причины ХБП (рис. 3).

Больные, отнесенные к группе «гломерулонефрит» обладали самым благоприятным коморбидным фоном на момент начала ГД, в то время как больные в группе «сахарный диабет», и особенно «системные процессы», – самым неблагоприятным. Больные групп «пиелонефрит» и «поликистоз» не имели значимых различий. При этом зависимость количества баллов CIRS от возраста (в общей когорте) была статистически значимая, но слабая:  $p = 0,32$ ,  $p = 0,001$ .



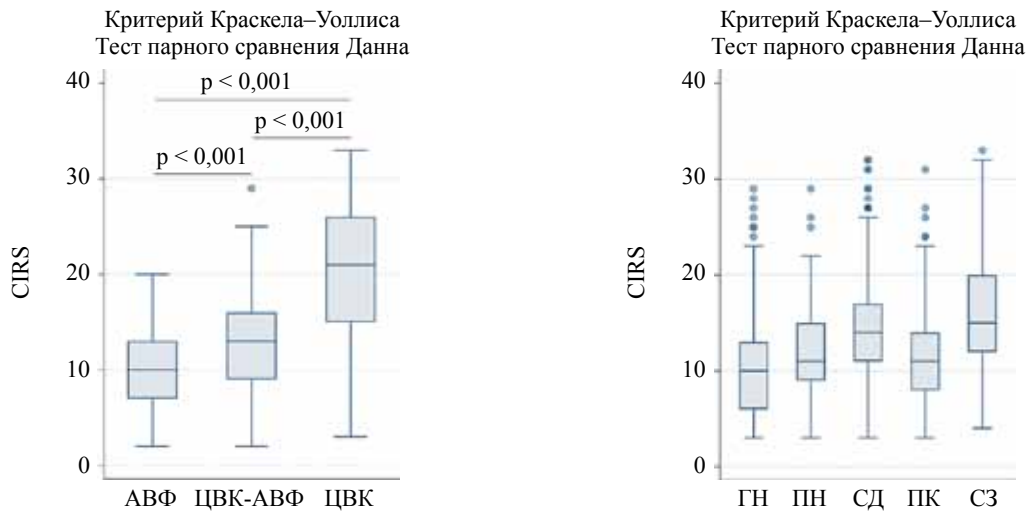


Рис. 3. Различия в коморбидности между группами, а также при разных причинах ХБП (значимость различий: ГН-ПН:  $p = 0,0054$ ; ГН-СД:  $p < 0,0001$ ; ГН-ПК:  $p = 0,0458$ ; ГН-СЗ:  $p < 0,0001$ ; ПН-СД:  $p = 0,0083$ ; ПН-ПК:  $p = 0,176$ ; ПН-СЗ:  $p < 0,0001$ ; СД-ПК:  $p < 0,0001$ ; СД-СЗ:  $p = 0,016$ ; ПК-СЗ:  $p < 0,0001$ ). ГН – гломерулонефрит, ПН – пиелонефрит, СД – сахарный диабет, ПК – поликистоз, СЗ – системные заболевания

Fig. 3. Differences in comorbidity between groups, as well as for different causes of CKD (significance of differences: ГН-ПН:  $p = 0.0054$ ; ГН-СД:  $p < 0.0001$ ; ГН-ПК:  $p = 0.0458$ ; ГН-СЗ:  $p < 0.0001$ ; ПН-СД:  $p = 0.0083$ ; ПН-ПК:  $p = 0.176$ ; ПН-СЗ:  $p < 0.0001$ ; СД-ПК:  $p < 0.0001$ ; СД-СЗ:  $p = 0.016$ ; ПК-СЗ:  $p < 0.0001$ ). ГН – glomerulonephritis, ПН – pyelonephritis, СД – diabetes mellitus, ПК – polycystic kidney disease, СЗ – systemic processes

При оценке факторов риска смерти в однофакторной модели значимыми факторами были тип доступа («ЦВК-АВФ» и «ЦВК»), причина ХБП (сахарный диабет и системные процессы), коморбидность и возраст. В скорректированной многофакторной модели

( $\chi^2 = 22,414$ ;  $df = 5$ ;  $p = 0,0004$ ) значимыми факторами остались тип сосудистого доступа («ЦВК», но не «ЦВК-АВФ»), причина ХБП (сахарный диабет и системные процессы), коморбидность, но не возраст (рис. 4).

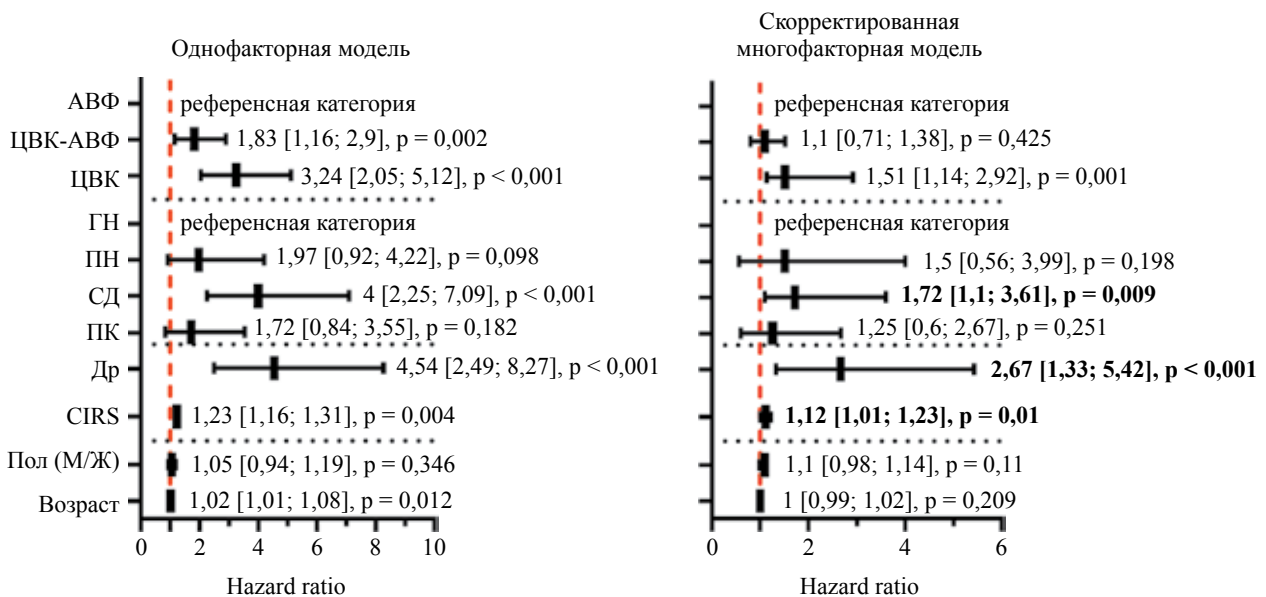


Рис. 4. Факторы риска смерти – однофакторная и скорректированная многофакторная модели пропорциональных рисков Кокса (предиктор «тип сосудистого доступа» был включен в модели как зависящая от времени ковариата). ГН – гломерулонефрит, ПН – пиелонефрит, СД – сахарный диабет, ПК – поликистоз, Др – системные заболевания

Fig. 4. Risk factors of death univariate (left) and adjusted multivariate (right) Cox proportional hazards models (predictor «vascular access type» was included in the models as a time-dependent covariate). ГН – glomerulonephritis, ПН – pyelonephritis, СД – diabetes mellitus, ПК – polycystic kidney disease, Др – systemic processes

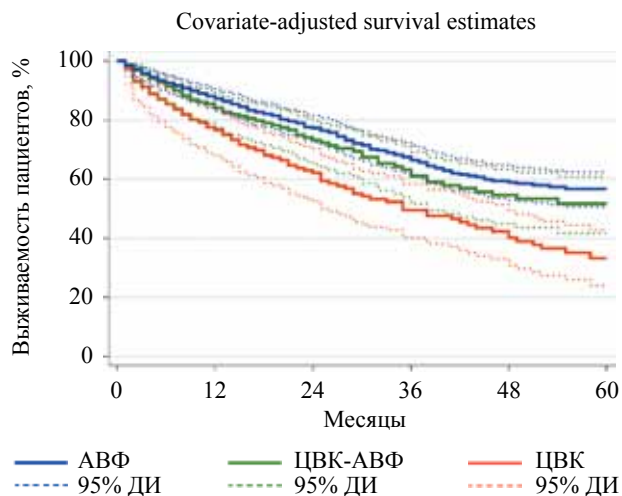


Рис. 5. Скорректированная (на коморбидность, пол, возраст) выживаемость пациентов в зависимости от типа сосудистого доступа

Fig. 5. Adjusted (for comorbidity, sex, age) survival rates of patients depending on the type of vascular access

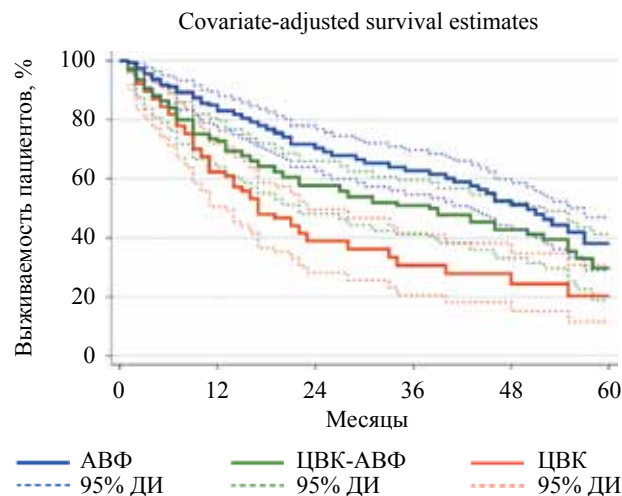


Рис. 6. Скорректированная (на коморбидность, пол, возраст) выживаемость пациентов с сахарным диабетом в зависимости от типа сосудистого доступа

Fig. 6. Adjusted (for comorbidity, sex, age) survival rates of patients with diabetes mellitus depending on the type of vascular access

В результате многофакторного анализа были получены скорректированные кривые выживаемости для разных типов сосудистого доступа (при фиксированных значениях других ковариат) – рис. 5. Через 60 месяцев скорректированная выживаемость в группе «АВФ» была 56,7% [95% ДИ 51,1; 62,8], в группе «ЦВК-АВФ» – 51,7% [95% ДИ 42,5; 61,7], в группе «ЦВК» – 33,3% [95% ДИ 24; 42,8]. Группа «АВФ» статистически значимо отличалась от группы «ЦВК» ( $p < 0,001$ ), но не группы «ЦВК-АВФ» ( $p = 0,425$ ). Группа «ЦВК-АВФ» также статистически значимо отличалась от группы «ЦВК» ( $p = 0,009$ ).

Поскольку в многофакторной модели значимыми факторами риска были сахарный диабет и системные процессы, мы отдельно проанализировали выживаемость для этих причин ХБП (рис. 6 и 7).

У больных сахарным диабетом через 60 месяцев скорректированная выживаемость в группе «АВФ» была 38,1% [95% ДИ 29; 47,1], в группе «ЦВК-АВФ» – 29,7% [95% ДИ 18,9; 41,2], в группе «ЦВК» – 20,3% [95% ДИ 11,6; 31,8]. Группа «АВФ» статистически значимо отличалась от группы «ЦВК» ( $p = 0,001$ ), а также от группы «ЦВК-АВФ» ( $p = 0,011$ ). Группа «ЦВК-АВФ» также статистически значимо отличалась от группы «ЦВК» ( $p = 0,021$ ).

У больных с системными процессами через 60 месяцев скорректированная выживаемость в группе «АВФ» была 34,2% [95% ДИ 18,8; 50,3], в группе «ЦВК-АВФ» – 23,9% [95% ДИ 10,5; 40,3], в группе «ЦВК» – 20,5% [95% ДИ 7,3; 38,5]. Мы не отметили статистически значимых различий между группами ( $p > 0,05$  во всех случаях).

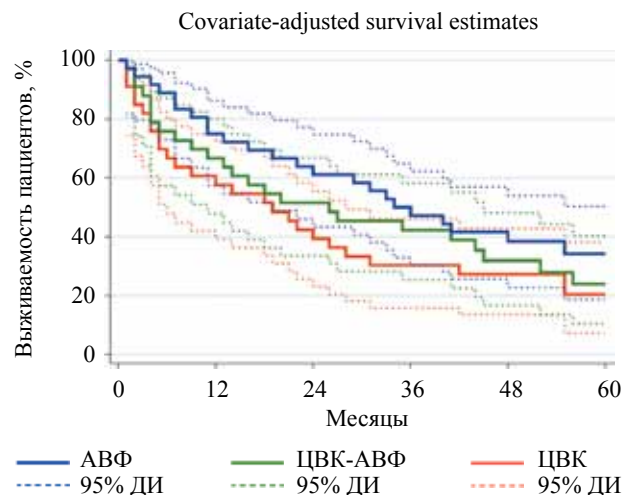


Рис. 7. Скорректированная (на коморбидность, пол, возраст) выживаемость пациентов с системными процессами в зависимости от типа сосудистого доступа

Fig. 7. Adjusted (for comorbidity, sex, age) survival rates of patients with system process depending on the type of vascular access

## ОБСУЖДЕНИЕ

Как мы показали, анализ связи выживаемости больных на гемодиализе и типа сосудистого доступа имеет важную особенность, которая редко учитывается исследователями, – зависимость предиктора «тип доступа» от времени. Иными словами, летальность при каждом типе доступа (в контексте нашего анализа) обусловлена влиянием определенных факторов, которые, по-видимому, различны (или, по крайней мере, различаются наиболее сильные из

них на определенных этапах лечения). Это обстоятельно нарушает основное ограничение регрессионной модели Кокса о пропорциональности рисков и может приводить к смещенной оценке. Следует отметить, что в большинстве работ подобного плана проверка на применимость этого метода (одного из самых распространенных) или не проводится, или о ней не сообщается, в связи с чем следует отнестись к результатам скептически.

Снижение смертности в группе «ЦВК-АВФ» ко второму году вполне объяснимо. Как мы показали раньше [11], большинство пациентов, начавших ГД с использованием ЦВК, получили функциональную АВФ в течение первого года. Начиная со второго года показатели инцидентности (рис. 2) между этими двумя группами не имели различий, а значит, некоторое снижение выживаемости пациентов в группе «ЦВК-АВФ» к пятому году по сравнению с группой «АВФ» (рис. 1) обусловлено смертностью в течение первого года (это косвенно подтверждается и тем фактом, что две кривые выживаемости этих групп на рис. 1 практически параллельны). Показатели выживаемости через пять лет также не имели статистически значимых различий ( $p = 0,119$ ). Различия в летальности в течение первого года в данном случае, вероятно, обусловлены факторами, основными из которых являются длительность катетеризации, а также причины, по которым АВФ не была сформирована или доступна пункции к моменту начала ГД (отсутствие наблюдения нефрологом до начала ГД, сложности при формировании АВФ и потребность в ее реконструкции, замедленное «созревание» АВФ» и др.). Комплексный анализ этих факторов будет проведен нами позднее. Тем не менее считаем необходимым отметить, что из полученных нами результатов можно сделать вывод, что внеплановое начало ГД и связанные с этим обстоятельства являются более значимыми факторами риска смерти, чем тип сосудистого доступа. Это предположение косвенно подтверждается тем фактом, что в скорректированной многофакторной модели мы не отметили различий между группами «ЦВК-АВФ» и «АВФ».

Также обращает на себя внимание отчетливая тенденция к росту инцидентности начиная с четвертого года от начала ГД в группах «АВФ» и «ЦВК-АВФ», которая практически достигает показателей первого года. Синхронные и пропорциональные изменения в этих группах также свидетельствуют в пользу того, что это обусловлено иными (по-видимому, общими для двух групп) причинами, но не типом сосудистого доступа на момент начала ГД.

Парадоксально, но выжившие пациенты группы «ЦВК» начиная с четвертого года имеют такой же риск умереть в течение 4-го и 5-го года, как и пациенты двух других групп (рис. 2). Это может быть обус-

ловлено как объективными клиническими причинами (например, среди пациентов группы «ЦВК» до этого срока доживают пациенты, имеющие больший «функциональный» резерв), так и особенностями статистического анализа (малое количество наблюдаемых к пятому году пациентов) или, например, парадоксом Симпсона [15], поскольку могли быть не учтенные нами факторы, определяющие необходимость дополнительной стратификации. Это заслуживает отдельного анализа на большей выборке пациентов, которая позволит получить скорректированную оценку инцидентности.

Особый интерес представляет собой группа «ЦВК». Тот факт, что пациенты, у которых ЦВК является единственным устойчивым сосудистым доступом, имеют худшие показатели выживаемости (по сравнению с другими типами сосудистого доступа), не вызывает сомнений. Однако оценка причинно-следственной связи между состоянием пациента, риском смерти и использованием ЦВК в качестве единственного сосудистого доступа сопряжена с объективными трудностями. У данных пациентов ЦВК – это не осознанный выбор, а безусловная необходимость. Пациенты этой группы имели значительно худший коморбидный фон (рис. 3). Кроме того, ранее нами было показано [11], что потребность в применении ЦВК особенно увеличивается, если причиной ХБП являются сахарный диабет и системные процессы, которые также имели значительно большее количество баллов по шкале CIRS уже на момент начала ГД. На этом фоне достаточно сложно оценить вклад в увеличение риска смерти, который вносит непосредственно использование ЦВК. Таким образом, можно сформулировать две не исключающие друг друга гипотезы: «ЦВК приводит к ухудшению состояния пациентов» и «ЦВК применяется у пациентов в заведомо худшем состоянии» по сравнению с другими типами сосудистого доступа. Если правдивость первой гипотезы не вызывает сомнений, то в пользу справедливости второй гипотезы свидетельствует значительное изменение скорректированных кривых выживаемости (рис. 5) по сравнению с нескорректированными кривыми (рис. 1).

В общей когорте пациентов мы наблюдали снижение выживаемости только в том случае, если единственным сосудистым доступом оставался ЦВК (рис. 4 (многофакторная модель) и 5). У пациентов с сахарным диабетом выживаемость в зависимости от типа сосудистого доступа значительно отличалась от общей когорты. Использование ЦВК значительно ухудшало выживаемость больных (главным образом на ранних сроках) при условии последующей успешной конверсии на АВФ. Таким образом, использование ЦВК у больных сахарным диабетом даже после коррекции на другие факторы риска значительно

ухудшает выживаемость. У таких больных следует приложить максимальные усилия, чтобы начать и продолжить ГД через АВФ. Возможно, это требует иных подходов к обеспечению больных сахарным диабетом сосудистым доступом. Например: увеличение срока от формирования АВФ до предполагаемого начала ГД, более интенсивный скрининг для выявления и своевременной превентивной коррекции дисфункции АВФ и др.

При системных и онкологических заболеваниях мы наблюдали наихудшую выживаемость. Статистически значимых различий у больных трех групп мы не выявили. По нашему мнению, это можно объяснить также плохой выживаемостью любого типа сосудистого доступа (низкие показатели первичной и вторичной проходимости сосудистого доступа) у данной категории пациентов и изначально низкой прогнозируемой продолжительностью жизни (что обусловлено как основным заболеванием, так и худшим коморбидным фоном).

Коморбидность остается важным (статистически значимым) фактором даже при наличии в многофакторной модели предиктора «тип доступа». При этом коморбидность – гораздо более важный предиктор, чем возраст (возраст был незначимым фактором в многофакторной модели). Тем не менее, возможно, этот фактор также станет статистически значимым при увеличении срока наблюдения (например, 10 лет и более).

Надо признать, гипотеза о том, что использование ЦВК для начала ГД не ассоциировано с ростом летальности при условии последующей конверсии на АВФ, не нова. В крупном исследовании, включающем более 25 тысяч пациентов [16], было показано, что начало ГД с нефункциональной (не доступной пункции) АВФ статистически значимо увеличивает риск смерти. Однако когда авторы в своем анализе учли все варианты конверсий, они пришли к выводу, что при условии успешной конверсии с ЦВК на АВФ риск смерти не возрастает по сравнению с пациентами, получавшими ГД только с использованием АВФ. Использование ЦВК в качестве единственного сосудистого доступа (как и безвозвратная конверсия с АВФ на ЦВК) значительно увеличивает риск смерти. Похожие результаты были получены в других крупных исследованиях [17–21].

### **Исследование имеет ряд важных ограничений**

Во-первых, исследование носило наблюдательный ретроспективный характер, а срок наблюдения был ограничен пятью годами.

Во-вторых, благодаря критериям включения (в соответствии с целью исследования) мы сформировали достаточно однородную выборку, которая, тем не

менее, отличается от общей популяции пациентов на ГД. В исследование не были включены пациенты с другими вариантами конверсий.

В-третьих, применяемая нами стратификация по причине ХБП имеет очевидную условность, и надо полагать, не в полной мере описывает истинную структуру нозологий. Основной целью такой стратификации было обособление групп больных (насколько это было возможно в рамках существующего регистра), имеющих явную предрасположенность к инфекционным процессам (пиелонефрит), больных сахарным диабетом и поликистозом почек, а также больных с группой заболеваний, существенно ухудшающих прогноз (системные процессы). Эти группы были противопоставлены больным, имеющим более благоприятный прогноз (гломерулонефрит).

В-четвертых, мы не учитывали ряд факторов, которые также связаны с риском смерти (например, факт экстренного начала ГД, обеспеченную дозу диализа и др.) Также не учитывали продолжительность катетеризации, если она не превышала 30 дней. Кроме того, мы не принимали во внимание срок от момента формирования АВФ до начала ГД. Известно, например, что у существенной доли больных этот срок превышает 2–3 или даже шесть месяцев [22]. В то же время функционирующая на преддиализном этапе АВФ может повышать риск развития сердечной недостаточности [23].

В связи с указанными выше ограничениями, а также особенностями статистического анализа (целью которого было изучение причинно-следственных связей, а не комплексная оценка рисков) полученные кривые выживаемости не имеют прогностической интерпретации для общей популяции больных, начинающих или получающих ГД. Эти результаты актуальны для гипотетической популяции больных и показывают, как могли бы измениться кривые выживаемости в зависимости от типа сосудистого доступа при фиксированном значении других ковариат.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Таким образом, безусловно, сосудистый доступ – один из важнейших факторов долгосрочной выживаемости пациентов на гемодиализе. Вместе с тем нам представляется, что влияние сосудистого доступа на выживаемость несколько преувеличено. Во-многом выживаемость пациентов определяется другими факторами, наиболее сильными из которых являются коморбидный фон и причина ХБП (в особенности – сахарный диабет и системные процессы).

Начало ГД с использованием ЦВК не ухудшает прогноз при условии последующей успешной конверсии на АВФ. Использование ЦВК в качестве единственного сосудистого доступа ассоциировано со значительным повышением скорректированного риска смерти.



У больных сахарным диабетом, в отличие от общей когорты, использование ЦВК ассоциировано с ухудшением скорректированной выживаемости даже при условии последующей успешной конверсии на функциональную АВФ.

У больных с системными процессами (васкулиты, миеломная болезнь, ВИЧ-ассоциированная нефропатия, новообразования почек (в том числе – и анамнезе), химиотерапия или наркомания в анамнезе и др.) каких-либо статистически значимой зависимости выживаемости и типа сосудистого доступа мы не отметили. Эти больные изначально имеют низкую прогнозируемой продолжительностью жизни.

Полученные нами данные свидетельствуют в пользу того, что при планировании сосудистого доступа, несмотря на императивное стремление обеспечить пациента функциональной АВФ, необходимо принимать во внимание ряд других факторов.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

*The authors declare no conflict of interest.*

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. *Arhuidese IJ, Obeid T, Hicks C, Qazi U, Botchey I, Zarkowsky DS et al.* Vascular access modifies the protective effect of obesity on survival in hemodialysis patients. *Surgery*. 2015; 158 (6): 1628–1634. PMID: 26126794. DOI: 10.1016/j.surg.2015.04.036.
2. *Malas MB, Canner JK, Hicks CW, Arhuidese IJ, Zarkowsky DS, Qazi U et al.* Trends in incident hemodialysis access and mortality. *JAMA Surg*. 2015; 150 (5): 441–448. PMID: 25738981. DOI: 10.1001/jama-surg.2014.3484.
3. *Zhang JC, Al-Jaishi AA, Na Y, de Sa E, Moist LM.* Association between vascular access type and patient mortality among elderly patients on hemodialysis in Canada. *Hemodial Int*. 2014; 18 (3): 616–624. PMID: 24636659. DOI: 10.1111/hdi.12151.
4. *Davenport A.* Is Hemodialysis Patient Survival Dependent upon Small Solute Clearance (Kt/V)?: If So How Can Kt/V be Adjusted to Prevent Under Dialysis in Vulnerable Groups? *Semin Dial*. 2017 Mar; 30 (2): 86–92. PMID: 28074616. DOI: 10.1111/sdi.12566.
5. *Sun Y, Wang Y, Yu W, Zhuo Y, Yuan Q, Wu X.* Association of Dose and Frequency on the Survival of Patients on Maintenance of Hemodialysis in China: A Kaplan-Meier and Cox-Proportional Hazard Model Analysis. *Med Sci Monit*. 2018 Jul 31; 24: 5329–5337. PMID: 30063696. DOI: 10.12659/MSM.909404.
6. *Fang YW, Leu JG, Tsai MH, Liou HH.* Higher Intra-Dialysis Serum Phosphorus Reduction Ratio as a Predictor of Mortality in Patients on Long-Term Hemodialysis. *Med Sci Monit*. 2019 Jan 24; 25: 691–699. PMID: 30674864. DOI: 10.12659/MSM.913137.
7. *Wetmore JB, Li S, Yan H, Xu H, Peng Y, Sinsakul MV et al.* Predialysis anemia management and outcomes following dialysis initiation: A retrospective cohort analysis. *PLoS One*. 2018 Sep 26; 13 (9): e0203767. PMID: 30256836. DOI: 10.1371/journal.pone.0203767.
8. *Drew DA, Lok CE, Cohen JT, Wagner M, Tangri N, Weiner DE.* Vascular access choice in incident hemodialysis patients: a decision analysis. *J Am Soc Nephrol*. 2015 Jan; 26 (1): 183–191. PMID: 25063436. DOI: 10.1681/ASN.2013111236.
9. *Arhuidese IJ, Cooper MA, Rizwan M, Nejm B, Malas MB.* Vascular access for hemodialysis in the elderly. *J Vasc Surg*. 2019 Feb; 69 (2): 517–525.e1. PMID: 30683199. DOI: 10.1016/j.jvs.2018.05.219.
10. *Томили́на НА, Андру́сев АМ, Перегудова НГ, Шинкаре́в МБ.* Заместительная терапия терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации в 2010–2015 гг. Отчет по данным общероссийского регистра заместительной почечной терапии Российского диализного общества. Часть первая. *Нефрология и диализ*. 2017; 19 (4, приложение): 1–95. *Tomilina NA, Andrushev AM, Peregudova NG, Shinkarev MB.* Renal replacement therapy for End Stage Renal Disease in Russian Federation, 2010–2015. Russian National Renal Replacement Therapy Registry Report of Russian Public Organization of Nephrologists «Russian Dialysis Society». Part 1. *Nefrologiya i dializ [Nephrology and dialysis]*. 2017; 19 (4, supplement): 1–95. [In Russ, English abstract]. DOI: 10.28996/1680-4422-2017-4suppl-1-95.
11. *Ватазин АВ, Зулкарнаев АБ, Фоминых НМ, Карданахшвили ЗБ, Стругайло ЕВ.* Формирование и обслуживание сосудистого доступа для хронического гемодиализа в Московской области: пятилетний опыт регионального центра. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2018; 20 (4): 44–53. *Vatazin AV, Zulkarnaev AB, Fominykh NM, Kardanakhshvili ZB, Strugailo EV.* The creation and maintenance of vascular access for chronic hemodialysis in the Moscow region: a five-year experience of a regional center. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2018; 20 (4): 44–53. [In Russ, English abstract]. DOI: 10.15825/1995-1191-2018-4-44-53.
12. *Linn BS, Linn MW, Gurel L.* Cumulative illness rating scale. *J Amer Geriatr Soc*. 1968; 16: 622–626.
13. *Miller MD, Paradis CF, Houck PR, Mazumdar S, Stack JA, Rifai AH et al.* Rating chronic medical illness burden in geropsychiatric practice and research: application of the Cumulative Illness Rating Scale. *Psychiatry Res*. 1992; 41:237–48.
14. *Cefalu M.* Pointwise confidence intervals for the covariate-adjusted survivor function in the Cox model. *The Stata Journal*. 2011; 11 (1): 64–81. DOI: 10.1177/1536867X1101100104.
15. *Wang B, Wu P, Kwan B, Tu XM, Feng C.* Simpson's Paradox: Examples. *Shanghai Arch Psychiatry*. 2018; 30 (2): 139–143. DOI: 10.11919/j.issn.1002-0829.218026.
16. *Alencar de Pinho N, Coscas R, Metzger M, Labeeuw M, Ayav C, Jacquelinet C et al.* Vascular access conversion and patient outcome after hemodialysis initiation with a nonfunctional arteriovenous access: a prospective regis-

- try-based study. *BMC Nephrol.* 2017; 18 (1): 74. DOI: 10.1186/s12882-017-0492-y.
17. Allon M, Daugirdas J, Depner TA, Greene T, Ornt D, Schwab SJ. Effect of change in vascular access on patient mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2006; 47 (3): 469–477.
  18. Bradbury BD, Chen F, Furniss A, Pisoni RL, Keen M, Mapes D et al. Conversion of vascular access type among incident hemodialysis patients: description and association with mortality. *Am J Kidney Dis.* 2009; 53 (5): 804–814. DOI: 10.1053/j.ajkd.2008.11.031.
  19. Lacson EJr, Wang W, Lazarus JM, Hakim RM. Change in vascular access and mortality in maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2009; 54 (5): 912–921. DOI: 10.1053/j.ajkd.2009.07.008.
  20. Mehrotra R, Cheung AK, Meyer T, Nath KA. Vascular Access for Hemodialysis and Value-Based Purchasing for ESRD. *J Am Soc Nephrol.* 2017 Feb; 28 (2): 395–397. DOI: 10.1681/ASN.2016070769.
  21. Brown RS, Patibandla BK, Goldfarb-Rumyantzev AS. The Survival Benefit of «Fistula First, Catheter Last» in Hemodialysis Is Primarily Due to Patient Factors. *J Am Soc Nephrol.* 2017; 28 (2): 645–652. DOI: 10.1681/ASN.2016010019.
  22. Woo K, Lok CE. New Insights into Dialysis Vascular Access: What Is the Optimal Vascular Access Type and Timing of Access Creation in CKD and Dialysis Patients? *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016; 11 (8): 1487–1494. DOI: 10.2215/CJN.02190216.
  23. Martínez-Gallardo R, Ferreira-Morong F, García-Pino G, Cerezo-Arias I, Hernández-Gallego R, Caravaca F. Congestive heart failure in patients with advanced chronic kidney disease: association with pre-emptive vascular access placement. *Nefrologia.* 2012; 32 (2): 206–212. DOI: 10.3265/Nefrologia.pre2011.Dec.11223.

Статья поступила в редакцию 2.10.2018 г.  
The article was submitted to the journal on 2.10.2018