

ОЦЕНКА ВЫЖИВАЕМОСТИ БОЛЬНЫХ, НАХОДЯЩИХСЯ НА ПРОГРАММНОМ ГЕМОДИАЛИЗЕ, В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

Билевич О. А.¹, Овсянников Н. В.¹

¹ГБОУ ВПО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия, e-mail: bilewich@mail.ru

Пациенты с терминальной стадией хронической почечной недостаточности (ТХПН), находящиеся на программном гемодиализе (ГД), характеризуются повышенной смертностью от сердечно-сосудистых событий. Целью работы явилось исследование выживаемости больных с ТХПН, находящихся на программном ГД, в зависимости от показателей функционального состояния сердечно-сосудистой системы по итогам четырехлетнего наблюдения. В исследование включены 83 пациента, находящихся на программном ГД, из них 43 мужчины и 40 женщин в возрасте 56 (43–61) лет. Длительность ГД составила 37 (14–66) месяцев. Выполнены оценка скорости пульсовой волны (СПВ) методом фотоплетизмографии и исследование вариабельности сердечного ритма (ВСР) с проведением функциональной ортостатической пробы. При проведении анализа выживаемости методом Каплана—Майера установлено, что повышение СПВ и снижение показателя общей мощности спектра ВСР в ортостазе ассоциируются с увеличением смертности больных, находящихся на программном ГД, от сердечно-сосудистых событий.

Ключевые слова: гемодиализ, выживаемость, скорость пульсовой волны, вариабельность сердечного ритма

SURVIVAL ASSESSMENT OF HEMODIALYSIS PATIENTS DEPENDING ON THE FUNCTIONAL STATE PARAMETERS OF CARDIOVASCULAR SYSTEM

Bilevich O. A.¹, Ovsyannikov N. V.¹

¹ Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation, e-mail: bilewich@mail.ru

Patients with end-stage renal disease (ESRD) on hemodialysis (HD) characterized by increased cardiovascular mortality. The aim of the study was investigation of hemodialysis patients survival depending on functional state of cardiovascular system over a four year monitoring. The study involved 83 hemodialysis patients, 43 males and 40 females, age 56 (43; 61), dialysis duration 37 (14; 66) months. It was estimated of pulse wave velocity (PWV) by photoplethysmography and heart rate variability (HRV) (supine position and orthostasis). The analysis of survival by Kaplan-Meier found that the increase in PWV, and declines in the total power of HRV spectrum in orthostasis is associated with significant increase in cardiovascular mortality in hemodialysis patients.

Keywords: hemodialysis, survival, pulse wave velocity, heart rate variability

В течение последних десятилетий неуклонно увеличивается количество пациентов с терминальной хронической почечной недостаточностью (ТХПН), нуждающихся в дорогостоящей заместительной почечной терапии (ЗПТ). Основным видом ЗПТ в мире на сегодняшний день является программный гемодиализ (ГД) — около 70% больных с ТХПН получают этот вид терапии [5]. По данным Российского регистра ЗПТ на 31.12.2011 г. на программном ГД находились 20694 человека [1]. Продолжительность жизни больных в условиях программного ГД достигает 20 лет и более, однако диализная популяция характеризуется высокой летальностью, основной причиной которой являются сердечно-сосудистые события (ССС) [9]. Пациенты с ТХПН имеют более высокий уровень сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, чем можно было бы предсказать с помощью Фрамингемской модели оценки сердечно-сосудистого риска, основанной на «традиционных»

факторах риска, таких как пол, возраст, артериальная гипертензия, курение, уровень общего холестерина и холестерина липопротеидов высокой плотности, наличие сахарного диабета, ожирения. У больных с ТХПН имеются дополнительные факторы риска сердечно-сосудистых осложнений, обусловленные уремическим статусом и самой заместительной терапией. Эти факторы включают анемию, нарушение фосфорно-кальциевого обмена, белково-энергетическую недостаточность, гиперволемию [4].

Сосудистые осложнения при ТХПН могут объясняться действием двух различных, но взаимосвязанных процессов, именуемых атеросклерозом и артериосклерозом. При этом развитие атеросклероза обусловлено в большей степени действием «традиционных» факторов риска. Артериосклероз у больных на гемодиализе развивается на фоне нарушения фосфорно-кальциевого обмена и нестабильного волюметрического статуса и характеризуется повышенной жесткостью сосудистой стенки [3]. В качестве критерия оценки эластических свойств сосудистой стенки используется скорость пульсовой волны (СПВ). Существуют ограниченные данные о выживаемости больных, находящихся на программном ГД, в зависимости от изменения показателя СПВ [7].

Другим малоисследованным фактором риска ССС у диализных пациентов является дисбаланс вегетативной нервной системы, в частности снижение вариабельности сердечного ритма (ВСР), что является риском возникновения фатальных желудочковых аритмий в общей популяции и у некоторых категорий больных [8].

Выявление новых факторов риска ССС у больных, находящихся на программном ГД, при помощи неинвазивных доступных методов имеет большую научно-практическую значимость, поскольку может способствовать совершенствованию подходов к лечению данной категории пациентов и позволит улучшить отдаленные результаты диализной терапии.

Цель исследования

Оценить выживаемость больных, находящихся на программном ГД, в зависимости от показателей СПВ и ВСР.

Материал и методы исследования

В исследование были включены 83 пациента с ТХПН, находящихся на программном ГД. Исследование проводилось с января 2011 г. по декабрь 2014 г. Пациенты наблюдались на базе БУЗОО «ГКБ № 1 им. Кабанова А.Н.» в отделении амбулаторного диализа. В исследование не были включены пациенты с сахарным диабетом, тяжелыми нарушениями ритма и систолической дисфункцией левого желудочка (ФВ менее 55%). ГД проводился по стандартной программе (3 раза в неделю по 4–4,5 ч) на аппаратах «искусственная почка» Innova фирмы «Gambro» с использованием бикарбонатного диализирующего раствора. Всем пациентам выполнялось общеклиническое исследование, включавшее расспрос,

физикальные, лабораторные и инструментальные методы исследования. Исследование ВСР осуществлялось на аппаратно-программном комплексе «ВНС-микро» («НейроСофт», Иваново). Пациентам была выполнена 5-минутная ЭКГ в положении лежа и в ортостазе. Рассчитывались временные (SDNN, RMSSD, pNN50) и частотные (TP, LF, HF, VLF, LF/HF) показатели ВСР [6]. Исследование жесткости сосудистой стенки артерий осуществлялось с помощью прибора Pulse Trace PCA 2000. Оценивалась СПВ, регистрируемая при фотоплетизмографии [2]. Статистический анализ осуществлялся с использованием пакета STATISTICA 6.0 (русифицированная версия) и возможностей программы Microsoft Excel. Результаты считались значимыми при $p < 0,05$. Характер распределения признаков определялся визуально и методом Шапиро—Уилка. Рассчитывались средние величины и стандартное отклонение ($M \pm s$) при нормальном распределении признака, медиана и квартили (Me (P25; P75)) при распределении, отличном от нормального. Для сравнения переменных использовались непараметрические методы статистической обработки данных: U-критерий Манна—Уитни для сравнения двух независимых групп. Анализ выживаемости проводился по кривым Каплана—Майера.

Результаты исследования и их обсуждение

В исследовании приняли участие 83 пациента, из них 43 (52%) мужчины и 40 (48%) женщин в возрасте 56 (43–61) лет. Длительность ГД составила 37 (14–66) месяцев. Характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 1

Характеристика пациентов по основным клиническим, лабораторным и инструментальным показателям (n=83)

Показатель	Значение
Длительность АГ, мес.	132 (84; 240)
Систолическое АД, мм рт. ст.	140 (120; 150)
Диастолическое АД, мм рт. ст.	80 (70;90)
ИМТ, кг/м ²	25,2 (22,3; 29,3)
Гемоглобин, г/л	105 (92; 115)
Альбумин, г/л	39,5 (37; 42)
Креатинин, мкмоль/л	670 (570; 780)
Фосфор, ммоль/л	1,65 (1,32; 1,9)
Хс общ., ммоль/л	4,5 (3,7; 5,6)
Паратиреоидный гормон,	24,9 (13,0; 64,9)
Индекс относительной толщины стенки ЛЖ	0,42 (0,38; 0,51)
Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м ²	190,95±57,2
Фракция выброса ЛЖ, %	66,3±5,74
СПВ, м/с	9,3 (8,2; 10,7)
TRo, мс ²	578 (184; 888)

Примечание: ГД – гемодиализ, ЛЖ – левый желудочек; КДОИ – конечный диастолический объем, индексированный к площади поверхности тела, КСОИ – конечный систолический объем, индексированный к площади поверхности тела, СПВ – скорость пульсовой волны, TRo – показатель общей мощности (total power) спектра ВСР в ортостазе

Из представленных данных следует, что пациенты, находящиеся на программном гемодиализе, имели повышенные уровни креатинина, паратиреоидного гормона, фосфора, пониженный уровень гемоглобина, что характерно для данной популяции и отражает изменение гомеостаза, связанное с нарушением функции почек. Подавляющее большинство пациентов имели эхокардиографические признаки гипертрофии ЛЖ. Значение СПВ превышало должные значения (СПВ_{должн.} 7,58 (7,12; 8,24), $p=0,013$), кроме того, отмечалось существенное снижение показателя общей мощности спектра ВСР в ортостазе.

В течение четырехлетнего периода наблюдения умерло 28 (33,7%) больных. В структуре причин смерти преобладали ССС (18 случаев / 64,3%) – ОНМК (7 / 8,4%), внезапная сердечная смерть (6 / 7,2%), острый инфаркт миокарда (4/4,8%), окклюзирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей, осложненный гангреной (1 / 1,2%). С целью выявления факторов, оказавших влияние на смерть от ССС у больных, находящихся на гемодиализе, был выполнен сравнительный анализ между группами умерших от ССС (подгруппа 1) и остальными пациентами (подгруппа 2). Между подгруппами не было статистически значимых различий по возрасту, ИМТ, стажу диализа и АГ, уровню АД, показателям гемоглобина, альбумина, фосфора и паратиреоидного гормона. Подгруппа умерших от ССС больных имела статистически значимо более низкий уровень общего холестерина и более высокие значения СПВ. Кроме того, у больных, умерших от ССС, большинство показателей ВСР в ортостазе были достоверно более низкими (табл. 2).

Таблица 2

Сравнительный анализ между подгруппами больных

	Подгруппа 1, n=18	Подгруппа 2, n=65	p
Возраст, лет	54,5 (44; 60)	55 (43; 61)	0,981
ИМТ	24,6 (23,0; 30,7)	25,2 (22,1; 29,2)	0,854
Стаж диализа, мес.	40,5 (20,0; 82,5)	34 (9; 56)	0,097
Длит. АГ, мес.	200±125,1	159±101,3	0,222
АД сист., мм рт. ст.	150 (120; 160)	140 (120; 150)	0,109
АД диаст. мм рт. ст.	90 (80; 90)	80 (70; 90)	0,052
Гемоглобин, г/л	105 (86; 119)	106 (95; 115)	0,851
Альбумин, г/л	39 (36; 42,4)	40 (37; 43)	0,433
Фосфор, ммоль/л	1,72±0,45	1,60±0,45	0,391
Хс общ., ммоль/л	4,0±1,0	5,0±1,4	0,001
ПТГ, пмоль/л	23,0 (19; 33,5)	22,7 (6,1; 65,5)	0,585
СПВ, м/с	10,7(9,3; 12,1)	9,2 (8,0; 10,2)	0,009
SDNN, мс	15 (12; 18)	21 (15; 29)	0,018
TP, мс ²	275 (171; 447)	514 (230; 861)	0,026
VLF, мс ²	144 (121; 215)	271 (136; 318)	0,092
LF, мс ²	108 (26,8; 164)	76,1 (51,6; 227,5)	0,273
HF, мс ²	33,5 (23; 37,7)	73,1 (28,7; 195)	0,013
LF/HF	3,1 (0,7; 5,3)	1,3 (0,7; 2,6)	0,060
SDNN _о , мс	11,0 (9,0; 20)	25,0 (17,0; 32,0)	0,001

TPo, мс ²	169 (113; 664)	579 (265; 1021)	0,002
VLFO, мс ²	121 (95,7; 624)	371 (170; 641)	0,009
LFo, мс ²	34 (16,6; 62,2)	91,5 (36,3; 224,5)	0,002
HFo, мс ²	13,4 (2,9; 26,8)	41,2 (12,2; 142)	0,006
LF/HFo	2,5 (2,2; 4,4)	2,7 (1,1; 5,9)	0,557

Из показателей ВСП при фоновой записи не все параметры частотного анализа имели статистически значимые различия в подгруппах больных, поэтому для анализа выживаемости был выбран показатель общей мощности спектра в ортостазе (TPo). Другие показатели частотного анализа ВСП в ортостазе не использовались, так как параметры VLFO, LFo, HFo являются составляющими TPo, а SDNNo высоко коррелирует с TPo, является временным показателем и имеет вспомогательное значение при коротких (5-минутных) записях ЭКГ. Также для проведения анализа выживаемости был взят показатель СПВ. Предварительно больные были разделены в зависимости от значений СПВ и TPo по квартилям.

Анализ выживаемости по кривым Каплана—Майера в зависимости от СПВ показал, что больные верхнего квартиля (СПВ>10,7 м/с) имели достоверно более низкую выживаемость по сравнению с больными первого и второго квартилей (СПВ<9,3 м/с) (рис. 1).

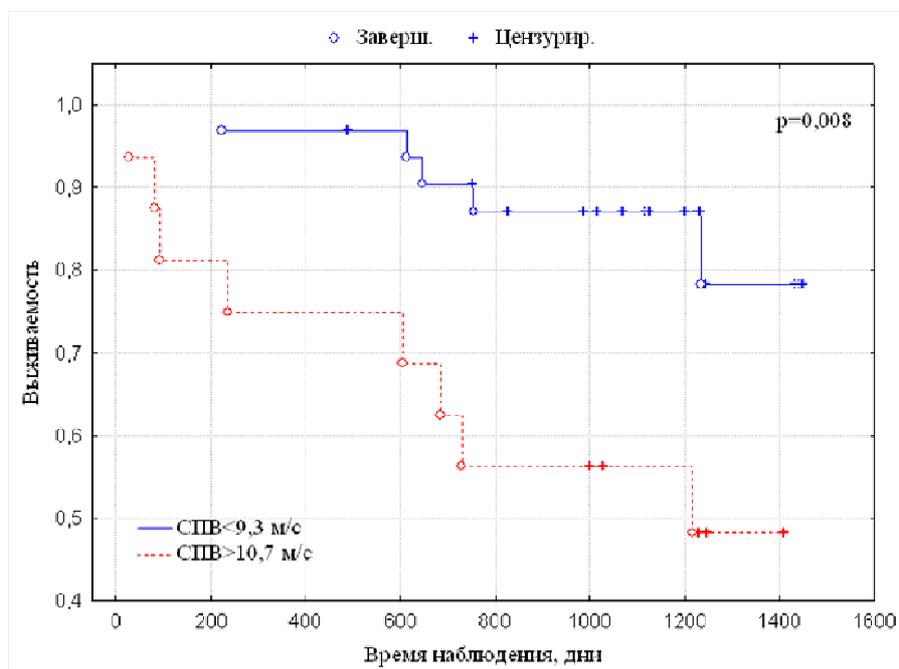


Рис. 1. Выживаемость больных, находящихся на программном гемодиализе, в зависимости от СПВ

При построении кривых Каплана—Майера в зависимости от TPo отмечено, что больные первого и второго квартилей (TPo<578 мс²) имели достоверно более низкую

выживаемость, чем больные верхнего квантиля ($TRo > 888 \text{ мс}^2$) (рис. 2).

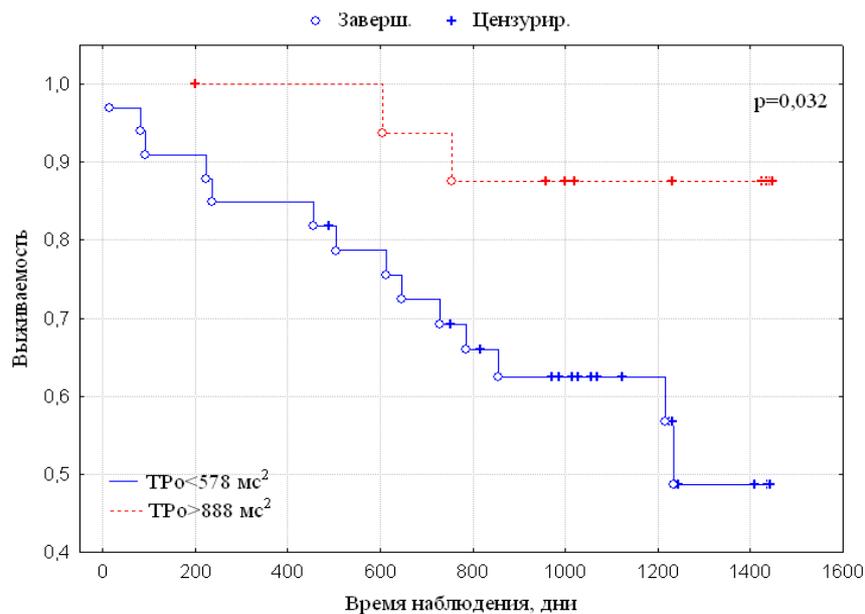


Рис 2. Выживаемость больных, находящихся на программном гемодиализе, в зависимости от показателя общей мощности спектра ВСП в ортостазе (TRo)

Таким образом, проведенный анализ выживаемости демонстрирует, что повышение СПВ и снижение показателя общей мощности спектра ВСП в ортостазе ассоциируются с достоверным увеличением смертности больных, находящихся на программном ГД, от сердечно-сосудистых событий.

В исследовании применены неинвазивные и доступные в клинической практике методы инструментального обследования больных на программном гемодиализе, относящихся к категории очень высокого сердечно-сосудистого риска: СПВ оценена по контурному анализу периферической пульсовой волны, регистрируемой при фотоплетизмографии; исследование ВСП проведено при 5-минутной записи ЭКГ, при этом показана высокая диагностическая значимость выполнения ортостатической пробы. Результаты исследования показали высокую прогностическую значимость показателей СПВ и TRo в аспекте сердечно-сосудистой выживаемости больных, находящихся на программном ГД.

Заключение

Применение результатов неинвазивных методов исследования позволяет оценить выживаемость больных, находящихся на программном гемодиализе, с учетом показателей функционального состояния сердечно-сосудистой системы. Предложенные методы могут быть использованы для дополнительного обследования данной категории больных.

Список литературы

1. Бикбов Б.Т., Томилина Н.А. Заместительная терапия больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998–2011 гг. (Отчет по данным Российского регистра заместительной почечной терапии. Часть первая) // Нефрология и диализ. — 2014. — Т. 16, № 1. — С. 11–127.
2. Метод определения структурных изменений крупных артерий по характеристикам периферической пульсовой волны: сравнение с ультразвуковым исследованием высокого разрешения / А. А. Семенкин [и др.] // Терапевтический архив. — 2007. — № 9. — С. 54–59.
3. Arterial stiffness and pulse pressure in CKD and ESRD / M. Briet [et al.] // *Kidney Int.* — 2012. — Vol. 82. — P. 388–400.
4. Cardiovascular mortality risk in chronic kidney disease: comparison of traditional and novel risk factors / M. G. Shlipak [et al.] // *JAMA.* — 2005. — Vol. 293, № 14. — P. 1737–1745.
5. ESRD Patients in 2013. A Global Perspective [Electronic resource] / Fresenius Medical Care. — URL: http://www.vision-fmc.com/files/ESRD_Patients_in_2013.pdf.
6. Heart Rate Variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology // *Circulation.* — 1996. — Vol. 93. — P. 1043–1065.
7. Prognostic value of aortic stiffness and calcification for cardiovascular events and mortality in dialysis patients: outcome of the calcification outcome in renal disease (CORD) study / F. Verbeke [et al.] // *Clin J Am Soc Nephrol.* — 2011. — Vol. 6 (1). — P. 153–159.
8. Tong Y. Q. Alteration of heart rate variability parameters in nondiabetic haemodialysis patients / Y.Q. Tong, H.M. Hou // *Am J Nephrol.* — 2007. — Vol. 27. — P. 63–69.
9. USRDS 2013 Annual Data Report: Atlas of chronic kidney disease and end-stage renal disease in the United States [Electronic resource] / National Institutes of Health; National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. — Bethesda, MD, 2013. — URL: <http://www.usrds.org/atlas.aspx>.

Рецензенты:

Совалкин В.И., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсом эндокринологии ГБОУ ВПО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Омск;

Викторова И.А., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней и поликлинической терапии ГБОУ ВПО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Омск.