© А.Н.Васильев, А.Ш.Румянцев, 1999
УДК 615.357:616.61-008.64-036.12-085.38-036.88

А.Н.Васильев, А.Ш.Румянцев

АНАЛИЗ ПРЕДИКТОРОВ РИСКА СМЕРТИ У БОЛЬНЫХ НА ГЕМОДИАЛИЗЕ ПРИ ЛЕЧЕНИИ РЕКОМБИНАНТНЫМ ЧЕЛОВЕЧЕСКИМ ЭРИТРОПОЭТИНОМ

A.N.Vasiliev, A.Sch.Rumyantsev

ANALYSIS OF DEATH RISK PREDICTORS IN PATIENTS ON HEMODIALYSIS DURING TREATMENT WITH RECOMBINANT HUMAN ERYTHROPOIETIN

Научно-исследовательский институт нефрологии, кафедра пропедевтики внутренних болезней Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова, Россия

РЕФЕРАТ

Обследовали 34 стабильных больных с хронической почечной недостаточностью, получающих лечение хроническим гемодиализом (ГД). У всех пациентов в течение 7 лет проводилась терапия рекомбинантным человеческим эритропоэтином (РЧЭПО) по поводу анемии средней степени тяжести. За время наблюдения умерли 12 больных. Частота причин смерти была обычной для диализных пациентов. Предикторами риска смерти при лечении РЧЭПО явились большая длительность периода артериальной гипертензии, высокий индекс тяжести анемии, а также недостаточная адекватность ГД. Результаты исследования позволяют думать, что применение РЧЭПО в оптимально малых дозах не способствует развитию сосудистых осложнений у диализных больных.

Ключевые слова: анемия, гемодиализ, рекомбинантный человеческий эритропоэтин.

ABSTRACT

Under examination there were 34 stable patients with chronic renal failure receiving chronic hemodialysis (HD). All patients with moderate anemia were treated with recombinant human erythropoietin (RHEP) during 7 years. During the period of observation 12 patients died. The frequency of causes of death was usual for dialysis patients. Predictors of death risk on RHEP treatment were: long duration of the period of arterial hypertension, high index of anemia and insufficient adequacy of HD. The results of the research allow the suggestion that the use of RHEP in the optimum small doses does not induce the development of vascular complications in dialysis patients.

Key words: anemia, hemodialysis, recombinant human erythropoietin.

ВВЕДЕНИЕ

Анемия — один из ведущих синдромов, определяющих самочувствие больных с патологией почек. Частота ее увеличивается по мере прогрессирования хронической почечной недостаточности (ХПН) и достигает 100% у больных, получающих лечение хроническим гемодиализом (ГД).

Считается, что важную роль в развитии нефрогенного малокровия может играть относительный дефицит универсального стимулятора эритропоэза — эритропоэтина [16]. В связи с этим в течение последних 10 лет для коррекции анемии все активнее используется рекомбинантный человеческий эритропоэтин (РЧЭПО). Результаты его применения обнадеживают, так как у 80—90% пациентов это позволяет добиться стабилизации концентрации гемоглобина крови на уровне 90—100 г/л, ведет к почти полному прекращению гемотрансфузий и повышению качества жизни больных [20].

Однако описаны ряд побочных эффектов, среди которых наиболее важными считаются артериальная гипертензия, нарушения свертывающей способности крови [1, 19].

Показано, что у больных, получающих РЧЭПО, увеличивается частота острого инфаркта миокарда и острого нарушения мозгового кровообращения, что приводит к смерти до 25—30% пациентов в течение 1—2 лет от начала лечения [15].

Ряд авторов считают, что подкожное введение препарата позволяет избежать этого в большинстве случаев [18].

В качестве предиктора смерти в литературе обсуждается в основном высокая артериальная гипертензия. Однако при условии адекватного ГД, применения современных гипотензивных

препаратов неконтролируемая артериальная гипертензия встречается достаточно редко. В связи с этим целью исследования мы поставили анализ предикторов смерти на фоне терапии РЧЭПО у больных с умеренной артериальной гипертензией.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследовали 34 больных, получающих лечение хроническим ГД в отделении гемодиализа НИИ нефрологии СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова. Среди пациентов были 18 мужчин и 16 женщин в возрасте от 18 до 68 лет. Бикарбонатный ГД проводили на аппаратах «Althin» и «Frezenius» по 5—6 ч 3 раза в неделю с использованием воды, подвергнутой глубокой очистке методом обратного осмоса (Millipore, США). В качестве мембран диализаторов использовали в основном купрофан и ацетатцеллюлозу с площадью поверхности 1,0—1,5 м^2. Скорость кровотока составляла в среднем 250 мл/мин, скорость потока диализатора — не более 500 мл/мин. Величина ультрафильтрации подбиралась индивидуально, в зависимости от прибавки массы тела в междиализный период и уровня артериального давления. С целью коррекции анемии больным назначали РЧЭПО подкожно в дозе 23,5±1,8 МЕ/кг 3 раза в неделю. Для оценки адекватности процедуры ГД пользовались формулой, предложенной J.T.Daugirdas [12]. При обработке данных использовали методы параметрической и непараметрической статистики, а также некоторые многомерные методы (множественный пошаговый регрессионный анализ, факторный дисперсионный анализ, канонический регрессионный анализ) в универсальном статистическом пакете Statistica, ver. 5 [9].

Таблица 1

Клиническая характеристика умерших в сравнении с больными группы ЭПО+ ($\bar{X}$±m)

Показатели	ЭПО+, n=22	Умершие, n=12	p
Пол, М/Ж	10/12	8/4	>0,1
Возраст, годы	36,3±2,1	46,8±4,7	<0,02
Длительность болезни, годы	15,3±2,3	16,1±3,0	>0,1
Активность течения основного заболевания до начала ГД, баллы	1,67±0,19	1,67±0,37	>0,1
Длительность повышения АД, годы	8,8±1,2	13,8±2,2	<0,05
Длительность ХПН, годы	5,4±0,7	5,7±1,6	>0,1
Длительность ГД, мес	50,0±6,6	39,2±7,7	>0,1
Длительность жизни, мес	70,5±1.5	22,8±3,5	<0,001
Объем гемотрансфузий, мл/год	1115±266	1739±295	>0,1
Количество больных с ИБС	4	8	<0,01
Индекс Кетле, кг/м^2	20,3±1,4	23,9±1,3	>0,1
Скорость снижения массы тела, г/мес	—	239,2±59,3	
Прибавка массы тела в междиализный период, кг	2,95±0,43	3,50±0,30	>0,1
Систолическое АД, мм рт. ст.	128,8±9,3	141,3±7,1	>0,1
Диастолическое АД, мм рт. ст.	76,8±10,9	90,8±4,8	>0,1

РЕЗУЛЬТАТЫ

В течение 7 лет наблюдения из 34 больных, получавших лечение РЧЭПО, умерли 12 человек. В связи с этим пациентов распределили на две группы: ЭПО+ (1-я группа) и умершие (2-я группа). В табл. 1 представлена их клиническая характеристика. Среди умерших были лица в среднем более старшего возраста: 46,8±4,7 и 36,3±2,1 года, соответственно, t=2,17, p<0,05. Умеренная активность [4] определяла длительность течения основного заболевания до начала ГД в обеих группах. Продолжительность периода ХПН также была умеренной в обеих группах. Вместе с тем, длительность периода артериальной гипертензии в группе умерших была в 1,5 раза выше. Отмечалась также более высокая частота ИБС во 2-й группе (точный метод Фишера с поправкой Йейтса: χ^2-критерий = 6,05, p<0,01). Сроки лечения ГД были несколько выше в группе ЭПО+, но различия эти оказались недостоверны (t=1,78, p>0,1). Длительность жизни в группе умерших в среднем не превышала 1 года от начала терапии РЧЭПО. Таким образом, можно сказать, что большинство больных умерли в период подбора поддерживающей дозы РЧЭПО.

В табл. 2 представлена лабораторная характеристика группы умерших в сравнении с группой ЭПО+. Среди лабораторных показателей, хотя и отмечалась тенденция к большей выраженности анемии в группе умерших, однако, достоверных различий по этому показателю не было выявлено. В связи с этим, мы использовали показатель, который назвали «индекс тяжести анемии» (ИТА). Рассчитывали его как отношение объема гемотрансфузий за год (мл) к концентрации гемоглобина крови (г/л). Подобный подход к оценке тяжести анемии у больных на ГД в литературе нам не встретился. Как видно из табл. 2, этот показатель оказался почти в 2 раза выше в группе умерших. Между этим показателем и скоростью снижения массы тела (τ=+0,55, p<0,01), дозой РЧЭПО (τ=+0,26, p<0,05) выявлена положительная взаимосвязь, а с концентрацией трансферрина (τ=−0,26, p<0,05), сухой массой тела (τ=−0,26, p<0,05), длительностью жизни (τ=−0,31, p<0,05) — отрицательная взаимосвязь. Обращал на себя внимание более высокий уровень мочевины крови в группе ЭПО+. У этих пациентов отмечалась тенденция к более высокому потреблению бел-

ка с пищей, а также к более высокой концентрации общего белка и альбумина крови.

При проведении множественного пошагового регрессионного анализа выявили зависимость исходов лечения от длительности периода артериальной гипертензии, ИТА и адекватности процедуры ГД (R=0,62, R^2=0,38, F=6,7, p<0,002):

группа=1,945 – 0,037×АГ – 0,020×ИТА + 0,792×КТ/V,

где группа — 1 — умерли, 2 — выжили; АГ — длительность артериальной гипертензии, годы; ИТА — индекс тяжести анемии, усл. ед.; КТ/V — доза диализа, усл. ед.

Результаты канонического анализа подтверждают это положение. Канонический коэффициент корреляции R между длительностью жизни и перечисленными в формулах показателями составлял 0,75 (χ^2=14,7, p<0,002). Анализ факторной структуры позволил выявить наличие характеристического корня, в который вошли показатели со следующими величинами канонических весов: длительность периода артериальной гипертензии (0,55), ИТА (0,59), доза диализа (−0,45).

С помощью факторного анализа были выявлены 2 ведущих фактора (с величинами собственных значений 3,32 и 2,79, соответственно), из которых первый (факторная нагрузка 40,4%) был связан с длительностью жизни, артериальной гипертензией, ИТА и адекватностью ГД, а второй (факторная нагрузка 27,4%), слабее выраженный — с тяжестью течения основного заболевания до начала ГД. Канонический коэффициент корреляции между этими факторами был недостоверен (χ^2=6,4, p>0,1). Таким образом, возраст больных, активность течения основного заболевания почек до начала ГД, длительность лечения ГД не влияли на выживаемость наших пациентов, получающих РЧЭПО.

При проведении множественного пошагового регрессионного анализа для оценки влияния лабораторных показателей, приведенных в табл. 2, на длительность жизни пациентов не выявлено значимых параметров.

Факторный анализ позволил выделить 2 фактора с величинами собственных значений 3,15 и 2,15 и факторными нагрузками 27 и 17%, соответственно (табл. 3). Первый фактор был связан с показателями красной крови, а второй — определялся величиной артериального давления. Примечательно, что длительность жизни не имела значимых весовых коэффициентов ни для одного из факторов, а следовательно, не была связана с ними.

Таблица 2

Лабораторная характеристика умерших в сравнении с больными группы ЭПО+ ($\bar{X}$±m)

Показатели	ЭПО+, n=22	Умершие, n=12	p
Гематокрит, ед.	0,255±0,007	0,227±0,007	>0,1
Гемоглобин, г/л	80,8±3,5	72,8±2,8	>0,1
Индекс тяжести анемии, усл. ед.	15,08±2,89	23,68±3,69	<0,05
Эритроциты, х 10^{12}/л	2,50±0,09	2,31±0,08	>0,1
Железо, мкмоль/л	24,2±2,6	24,6±3,5	>0,1
Трансферрин, мкмоль/л	65,4±6,5	67,1±4,4	>0,1
Креатинин, ммоль/л	1,04±0,04	1,03±0,05	>0,1
Мочевина, ммоль/л	25,7±0,8	22,2±1,2	<0,05
Общий белок, г/л	71,1±1,9	66,7±2,0	>0,1
Альбумин, г/л	38,2±1,2	35,3±0,9	>0,1
Потребление белка, г/(кг·сут)	1,27±0,21	1,05±0,1	>0,1
Холестерин, ммоль/л	3,9±0,2	3,9±0,33	>0,1
Доза РЧЭПО, МЕ/кг	28,3±3,2	24,2±2,6	>0,1
Среднемолекулярные пептиды, ммоль/л	2912±219	3017±278	>0,1

Таблица 3

Факторный анализ лабораторных показателей для группы умерших больных (метод главных компонент, вращение методом варимакс)

Показатель	Фактор 1	Фактор 2
Длительность жизни	,052338	−,212099
Гематокрит	,770715	,048663
Гемоглобин	,900101	,192739
Эритроциты	,894698	,157741
Индекс Кетле	,456893	,026076
Диастолическое АД	,033361	,887303
Систолическое АД	,299988	,788410
Общий белок	,630514	−,397374
Альбумин	,470996	−,170475
Креатинин	,125125	,559433
Мочевина	−,082460	,366794
КТ/V	−,077349	,020982

ОБСУЖДЕНИЕ

К ведущим причинам смерти диализных больных относят заболевания сердечно-сосудистой системы, инфекционные осложнения, белково-энергетическую недостаточность [1, 10, 17]. Все случаи смерти у наблюдаемых нами пациентов не отличались от перечисленных и произошли в основном в течение первых двух лет использования РЧЭПО. Возникает вопрос: смерть пациентов была связана с естественными причинами или с применением РЧЭПО?

Как сообщалось ранее, значимого нарастания выраженности артериальной гипертензии в процессе лечения РЧЭПО мы не обнаружили [6]. Абсолютные значения систолического и диастолического АД в группе умерших и ЭПО+ достоверно не отличались в течение всего периода исследования. При проведении факторного анализа не выявлено связи между длительностью жизни пациентов и величиной систолического и диастолического АД. Однако группа умерших отличалась большей длительностью

периода артериальной гипертензии, что в сочетании с более старшим возрастом позволяет думать о большей выраженности сосудистых изменений у пациентов данной группы. Вместе с тем, следует подчеркнуть, что средний возраст этих пациентов был лишь на 10 лет ниже средней продолжительности жизни в России. В недавно выполненном исследовании подчеркивается, что наиболее существенным фактором риска развития и быстрого прогрессирования атеросклероза у больных, получающих лечение ГД, был возраст пациентов старше 40 лет (вопрос о длительности артериальной гипертензии не изучали) [8].

Судить о влиянии стандартных факторов риска прогрессирования атеросклероза у диализных больных довольно сложно. Часть из них явно теряют свое значение. Так, ожирение для этих пациентов нехарактерно, большинство из них не курили. Среди обследуемых не было больных сахарным диабетом, однако, хорошо известно, что уже при умеренной ХПН всегда отмечается нарушение толерантности к углеводам. Превалирования мужского пола в какой-либо из групп не отмечалось.

Уровень холестерина крови у всех колебался в пределах нормальных значений, следовательно, этот показатель также малочувствителен [7, 13]. Выраженность дислипопротеидемии и ее динамику на фоне лечения РЧЭПО мы не определяли.

Еще один возможный биохимический фактор — гиперинсулинизм. Известно, что в первые 3—6 мес от начала применения РЧЭПО возрастает концентрация в крови инсулина и снижается — глюкагона [2]. Однако трудно представить себе, чтобы умеренный гиперинсулинизм мог привести к смерти почти треть больных.

По данным литературы, клинические проявления атеросклероза в возрастных группах 31—40 и 41—50 лет (аналогичных нашим 1-й и 2-й группе) встречаются с одинаковой частотой: 14—17% от всей популяции больных на ГД. В данном исследовании частота клинических проявлений ИБС была выше в группе умерших и достигала 66,6 %, что является высоким показателем [8].

Таким образом, складывается впечатление, что у лиц с атеросклерозом и большой длительностью артериальной гипертензии применять РЧЭПО следует с осторожностью.

Традиционно при оценке тяжести течения анемии используют концентрацию гемоглобина, уровень гематокрита, количество эритроцитов, ретикулоцитов, параметры обмена железа. Но достоверных связей между этими параметрами и длительностью жизни нам выявить не удалось. Это неудивительно, ведь для поддержания определенной стабильной величины данных параметров для разных пациентов требуется программа лечения разной интенсивности. Предлагаемый нами ИТА позволяет решить вопрос о степени рефрактерности малокровия. Все наши пациенты с ИТА, превышающим 20 усл. ед., погибли, т. е. при неэффективности консервативной терапии малокровия и лечение РЧЭПО малоэффективно. Косвенно это свидетельствует в пользу положения, выдвинутого С.И.Рябовым и Г.Д.Шосткой о том, что анемия при ХПН имеет не столько эритропоэтиндефицитный, сколько метаболический характер [4].

Низкая «доза диализа» (KT/V) — хорошо известный прогностически неблагоприятный фактор, влияющий на длительность жизни диализных больных [11, 14]. В начале нашего исследования в группе умерших активность процедуры ГД была недостаточной. В тот период времени подобный показатель не вошел еще в клиническую практику, и мы рассчитывали его ретроспективно. Исходя из уравнения множественной регрессии, при величине Kt/V менее 1,0 риск смерти увеличивался в 1,5 раза.

Интересно, что все случаи смерти в группе наблюдаемых нами пациентов произошли до 1994 г., когда сеансы ГД в клинике начали проводить с учетом показателя Kt/V. Из трех переменных в уравнении множественной регрессии лишь один показатель — Kt/V — продолжал действовать на протяжении всего исследования. И если после его стабилизации больные перестали умирать, то мы считаем это серьезным доказательством в пользу того, что лечение РЧЭПО само по себе не способствовало гибели обследуемых нами больных.

Следует также обратить внимание на то, что в группе умерших отмечалось прогрессирующее снижение массы тела, которое началось за 6—8 мес до начала применения РЧЭПО. Данный факт свидетельствует о постепенном истощении тканевых депо белка с целью поддержания удовлетворительного уровня общего белка и альбумина крови. Похудание больных на ГД обычно является результатом белково-энергетической недостаточности [3]. Последняя рассматривается как важный фактор риска смерти при проведении экстракорпорального очищения крови.

Кроме того, недавно нами получены данные, свидетельствующие о том, что неадекватный ГД стимулирует резкое усиление катаболизма протеинов. При этом страдает в первую очередь наиболее активно функционирующая мышечная ткань. К таковой можно отнести миокард. Результатом может стать прогрессирование уремической миокардиопатии. С этих позиций понятно, почему ведущей причиной

смерти среди наблюдаемого нами контингента была сердечно-сосудистая патология. Это еще одно доказательство в пользу того, что длительность жизни ограничивало не применение оптимально малых доз РЧЭПО, а другие причины.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, отрицательное влияние на прогноз у диализных больных, получающих лечение РЧЭПО, оказывают недостаточная адекватность ГД и связанная с этим белково-энергетическая недостаточность, выраженность сосудистых изменений, тяжесть течения анемии. Два первых фактора обязывают до начала применения РЧЭПО добиться увеличения показателя KT/V до 1,2 и оптимизировать диету.

Приведенные выше данные позволяют усомниться в том, что РЧЭПО мог активно ускорить смерть больных в возрасте старше 40 лет с клинико-инструментальными признаками атеросклероза. Вероятнее всего, что в группе умерших больных РЧЭПО был назначен слишком поздно, когда выраженность сосудистых изменений превысила критический уровень, а недостаточный диализ за счет метаболических нарушений привел к усилению полиорганной недостаточности. Более раннее назначение препарата после периода «привыкания» к ГД (т. е. через 4—6 мес от его начала) может оказать более благоприятное действие. Однако этот вопрос требует дальнейшего изучения.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Ермоленко В.М. Коррекция анемии рекомбинантным человеческим эритропоэтином и гемодинамика больных терминальной уремией // Эритропоэтин в лечении хронической почечной недостаточности / Ред. С.И.Рябов.—СПб.: Международное информационное агентство, 1995.—С. 70—77.

2. Кокот Ф., Вицек А., Шмидт-Гейк Г. и др. Влияние длительной терапии препаратом эритропоэтина на эндокринные нарушения у гемодиализных больных // Эритропоэтин в лечении хронической почечной недостаточности / Ред. С.И.Рябов.— СПб.: Международное информационное агентство, 1995.—С. 152—161.

3. Кучер А.Г. Проблемы лечебного питания больных с хронической почечной недостаточностью // Нефрология.—1997.—Т. 1, № 1.—С. 39—46.

4. Рябов С.И., Шостка Г.Д. Эритрон и почка.—Л.: Наука, 1985.—222 с.

5. Рябов С.И., Ставская В.В., Шевелева Л.А. Сравнительная оценка некоторых методов лечения хронического гломерулонефрита // Тер. арх.—1990.—Т. 62, № 9.—С. 91—97.

6. Рябов С.И., Шостка Г.Д., Виноградова Т.В. и др.Использование Рекормона для лечения анемии у больных хронической почечной недостаточностью, получающих гемодиализ // Эритропоэтин в лечении хронической почечной недостаточности / Ред. С.И.Рябов.—СПб.: Медицинское информационное агентство, 1995.—С. 51—69.

7. Смирнов А.В. Липидный метаболизм // Лечение хронической почечной недостаточности / Ред. С.И.Рябов.—СПб.: Фолиант, 1997.—С. 368—386.

8. Смирнов А.В., Козлов В.В Клинические проявления атеросклероза у больных на гемодиализе // Нефрология.—1998.—Т. 2, № 2.—С. 68—77.

9. Тюрин Ю.Н., Макаров А.А. Статистический анализ данных на компьютере / Ред. В.Э.Фигурнов.—М.: ИНФРА, 1998.—528 с.

10. Bergstrom J. Why are dialyses patients malnourished? // Amer. J. Kidney Dis.— 1995.—Vol. 95, № 8.—P. 898—903.

11. Bloemberger W.E., Stannard D.C., Port F.K. et al. Relationship of dose of hemodialysis and cause-specific mortality // Kidney Int.—1996.—Vol. 5, № 2.—P. 557—565.

12. Daugirdas J.T. Second generation logarithmic variable volume Kt / V: an analysis of error // J. Amer. Soc. Nephrology.—1993.—Vol. 4, № 10.—P. 1205—1213.

13. Elisat M, Bairactari H., Tzallas Ch.S. et al. Atherogenic lipid and lipoprotein parameters in hemodialysis patients // Dial. Transplant.—1995.—Vol. 24, № 11.—P. 642—650.

14. Held Ph., Port F.K., Wolfe R.A. et al. The dose of hemodialysis and patient mortality // Kidney Int.—1996.—Vol. 50, № 2.—P. 550—556.

15. Iseki K., Nishime K., Uehara H. et al. Increased risk of cardiovascular disease with erythropoietin in chronic dialysis patients // Nephron.—1996.—Vol. 72, № 1.—P. 30—36.

16. Kurtz A., Eckard K.U., Tannahill L., Bauer C. Regulation of erythropoietin production // Contrib. Nephrol.—1988.—Vol. 66.—P. 1—16.

17. Man N.K., Zingroff J., Jungers P. Long-term hemodialysis.—Kluwer academic Publishers, 1995.—P. 128.

18. Simon P. Erythropoietine et hypertension arterielle chez l'insuffisant renal chronique // Revue de Medecine Interne.—1995.—Vol. 16, № 6.—P. 457—461.

19. Taylor J.E., Belch J.J., McLaren M. Stewart W.K. Effect of nifedipine on changes in fibrinogen and von Willebrand factor in haemodialysis patients treated with recombinant human erythropoietin // Blood Coagulation & Fibrinolysis.—1995.—Vol. 6, № 2.—P. 100—104.

20. Wiecek A., Kokot F., Spiechowicz U. et al. Requirement for blood in hemodialyzed patients with chronic renal failure in the period before and after introduction to erythropoietin treatment // Przegl. Lek.—1996.—Vol. 53, № 12.—P. 866—869.

Поступила в редакцию 25.12.98 г.