© М.М.Волков, 1997
УДК 616.61-085.38-037

М.М.Волков

ФАКТОРЫ ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ВЫЖИВАЕМОСТЬ БОЛЬНЫХ НА ХРОНИЧЕСКОМ ГЕМОДИАЛИЗЕ

M.M.Volkov

FACTORS OF THE DISEASE PROGRESSION INFLUENCING THE SURVIVAL OF PATIENTS ON MAINTENANCE HEMODIALYSIS

Кафедра пропедевтики внутренних болезней Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова, Россия

РЕФЕРАТ

Течение заболевания почек в период лечения гемодиализом (ГД) изучено у 138 больных. Длительность наблюдения за больными составляла в среднем 38,5±2,5 мес. 35,5% больных получали бикарбонатный ГД, 15,2% — смешанный (переведены с ацетатного ГД на бикарбонатный), 49,3% — ацетатный ГД. На момент окончания наблюдения умерли 48 больных. Для выявления прогностически значимых факторов определяли влияние показателей течения заболевания на продолжительность жизни умерших больных, а также на длительность пребывания больных на ГД. Влияние факторов на исход лечения подтверждали при анализе актуариальной выживаемости в группах больных. Выявлены следующие прогностически неблагоприятные факторы в период лечения ГД: использование ацетатного ГД по сравнению с бикарбонатным, быстрое снижение массы тела больного, низкий уровень общего белка и абсолютных значений альбумина, высокий уровень холестерина сыворотки крови, высокая гипертензия, выраженная сердечная недостаточность (оцениваемая клинически), тяжелая анемия, а также пожилой возраст больных, наличие ИБС.

Ключевые слова: бикарбонатный гемодиализ, ацетатный гемодиализ, артериальное давление, общий белок, альбумин, холестерин крови, сердечная недостаточность, анемия, выживаемость, прогностически значимые факторы.

ABSTRACT

The course of kidney disease was investigated in 138 patients on hemodialysis (HD) treatment. The average duration of the observation was 38,5±2,5 months. The average age of the patients at the beginning of HD was 36,4±0,9 years. 35,5% of the patients received bicarbonate HD, in 15,2% acetate was changed to bicarbonate HD, 49,3% received acetate HD. 48 patients died by the end of observations. To reveal the factors of prognostic value the influence of commonly measured variables on the duration of life of patients who died and duration of treatment of all the patients was investigated. The influence of the factors on the outcome of treatment was confirmed by an analysis of survival in groups of patients. The following factors of poor prognosis of HD were revealed: use of acetate HD instead of bicarbonate, rapid decrease of the patients' body weight, low plasma total protein and albumin, high plasma cholesterol level, high arterial hypertension, severe heart insufficiency (estimated clinically), anemia and elderly age, ischemic heart disease.

Key words: bicarbonate hemodialysis, acetate hemodialysis, arterial blood pressure, total serum protein, serum albumin, total cholesterol, cardiac insufficiency, anemia, survival, prognostic factors.

ВВЕДЕНИЕ

Существуют много работ, посвященных определению факторов течения заболевания, влияющих на выживаемость диализных больных. Выявлено большое количество различных показателей, имеющих прогностическое значение. E.G.Lowrie et al. [7] на материале более чем 12 000 больных с помощью метода логистического регрессионного анализа показали, что на выживаемость больных влияли возраст (с возрастом выживаемость больных значительно ухудшалась), пол больных (риск смерти был больше у мужчин), диагноз почечного заболевания (при миеломной болезни, сахарном диабете прогноз был хуже, чем при поликистозе почек, хроническом гломерулонефрите, гипертонической болезни). Существенно влияла на прогноз интенсивность диализной терапии: при уменьшении продолжительности сеансов ГД риск смерти увеличивался.

Из лабораторных показателей прогностически наиболее значимыми оказались уровень альбумина сыворотки крови, отражающий состояние питания больных, а также величина креатинина крови, причем при более высоких значениях этих показателей был меньше риск смерти больных. Другие лабораторные показатели (уровень мочевины, холестерин, калий, кальций, фосфор крови) были связаны с выживаемостью нелинейно: риск смерти больных увеличивался при очень высоких и при низких величинах. Высокие значения этих показателей отмечались при недостаточной интенсивности ГД (фактор азотемии), низкие — при наличии признаков истощения (фактор питания). Данные о влиянии типа ГД на выживаемость больных противоречивы. Так, Г.Д.Шостка и С.Тьяги [1] показали, что выживаемость больных, получавших бикарбонатный ГД, выше по сравнению с ацетатным, другие авторы [6, 10] не обнаружили существенного влияния типа ГД на выживаемость. Многие авторы отмечали неблагоприятное влияние на выживаемость признаков поражения миокарда [8, 9], высокой гипертензии [2].

Однако в большинстве этих исследований оценивалась прогностическая значимость отдельных, произвольно выбранных факторов, причем часто без учета одновременного влияния других показателей. В отечественной литературе исследовали влияние на выживаемость больных только некоторых факторов течения заболевания.

Поэтому нам представлялось наиболее правильным включить в данное исследование все основные лабораторные и клинические показатели, используемые в работе практического врача-нефролога (всего их оказалось более 300), и определить их совместное влияние на прогноз. Такая постановка задачи обусловила необходимость использования многофакторных методов статистической обработки результатов клинических наблюдений.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Течение заболевания почек на ГД было изучено у 138 больных, лечившихся не менее 6 мес. У большинства пациентов — 66,7% — диагностирован хронический гломерулонефрит, у 11,6% больных было сочетание хронического гломерулонефрита и хронического пиелонефрита, у 12,3% — поликистоз почек; существенно меньше было больных с хроническим пиелонефритом — 6,5% и лишь 4 пациента (2,9 %) — с прочими заболеваниями почек. Средний возраст больных в начале ГД составлял 36,4±0,9 года. В период лечения ГД длительность наблюдения составляла 38,5±2,5 мес.

49 (35,5%) больных получали бикарбонатный ГД, 21 (15,2%) — были переведены с ацетатного ГД на бикарбонатный, 56 (40,6%) — ацетатный ГД первого типа (с использованием современных диализаторов, предназначенных для однократного применения), и только 12 (8,7%) — менее совершенный ацетатный второго типа (с применением диализаторов многократного применения типа Kiil). На момент окончания наблюдения умерли 48 больных.

Для выявления прогностической значимости показателей течения заболевания в период ГД было определено их влияние на длительность жизни умерших больных и продолжительность лечения всех диализных больных с помощью множественного регрессионного анализа. Влияние факторов на исход лечения подтверждали при анализе актуариальной выживаемости в группах больных.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Выявлены следующие прогностически неблагоприятные факторы в период лечения ГД по данным множественного регрессионного анализа (таблица): использование ацетатного ГД по сравнению с бикарбонатным, быстрое снижение массы тела больного, низкий уровень общего белка и абсолютных значений альбумина крови, высокий уровень холестерина, высокая гипертензия, выраженная сердечная недостаточность (оцениваемая по показателю длительности периода одышки при умеренной физической нагрузке), выраженная анемия, а также пожилой возраст больных, наличие ИБС.

Факторы, влияющие на длительность лечения и жизни больных на ГД (суммарный результат множественного регрессионного анализа)

Показатель	Все больные		Умершие больные	
	t	p	t	p
Тип ГД, баллы	3,93	<0,001	2,65	<0,025
Темп снижения массы тела, кг/мес	3,07	<0,005	3,18	<0,005
Общий белок, ммоль/л	2,89	<0,005	3,13	<0,005
Альбумин, ммоль/л	3,52	<0,001	2,43	<0,025
Холестерин, ммоль/л	2,62	<0,001	2,81	<0,01
Систолическое АД, мм рт. ст.	2,56	<0,025	1,77	<0,10
Диастолическое АД, мм рт. ст.	3,05	<0,005	2,02	<0,10
Длительность выраженной анемии относительно периода ГД	2,95	<0,005	2,07	<0,05
Длительность одышки относительно периода ГД	1,99	<0,05	1,83	<0,10
Возраст больных, годы	2,21	<0,05	0,63	>0,10
Наличие ИБС, баллы	2,05	<0,05	0,79	>0,10

Тип ГД. По нашим данным, при использовании бикарбонатного ГД по сравнению с ацетатным была значительно больше продолжительность лечения как в группе умерших, так и всех диализных больных. В случае использования бикарбонатного ГД был существенно выше уровень общего белка крови ($p<0,001$), ниже артериальное давление (АД; $p<0,025$). Длительность периода одышки относительно периода ГД у больных на бикарбонатном ГД была меньше, чем при ацетатном ГД первого типа ($p<0,05$). При использовании ацетатного ГД у пациентов была более выраженная анемия (оцениваемая по показателю длительности выраженной анемии относительно периода ГД; $p<0,001$). Продолжительность стационарного лечения была значительно выше в группе больных, получавших ацетатный ГД первого типа ($p<0,001$).

Выживаемость больных на ацетатном ГД первого типа была значительно хуже, чем в группе, получавших бикарбонатный ГД ($p<0,001$; рис. 1).

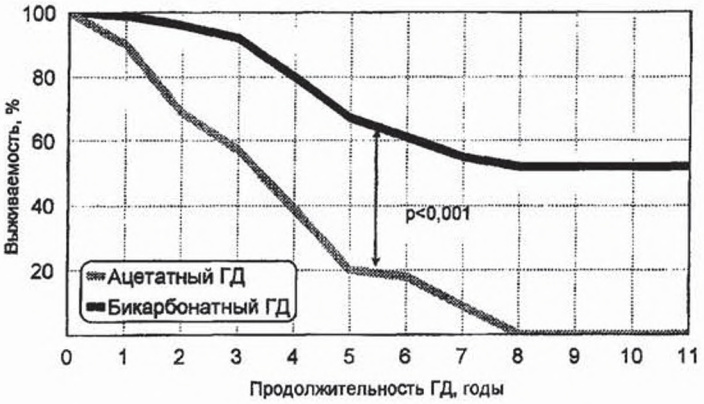

Рис. 1. Выживаемость больных, получавших разные типы гемодиализа.

Темп снижения массы тела. Нами выявлено, что при быстром снижении массы тела больного (в расчете за год лечения) прогноз больных на ГД ухудшается. По данным множественного регрессионного анализа, быстрее худели пациенты с длительным периодом одышки при физической нагрузке на ГД ($p<0,001$), низким уровнем общего белка ($p<0,05$), более частыми инфекционными осложнениями ($p<0,05$). У пациентов, худеющих более чем на 2 кг в год, выживаемость на ГД была значительно меньше, чем в группе больных с меньшей потерей массы тела ($p<0,001$) (рис. 2).

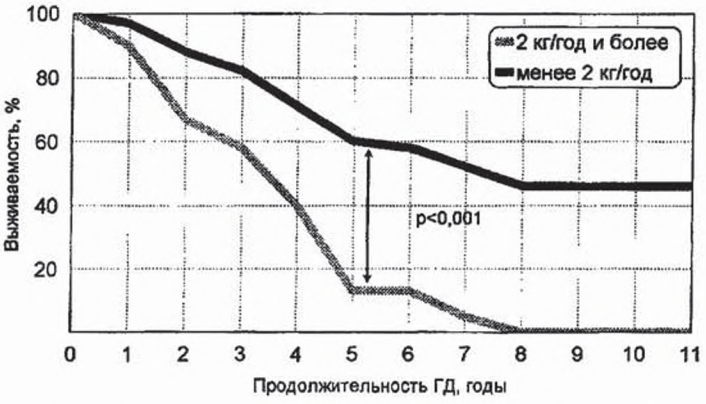

Рис. 2. Выживаемость больных с различным темпом снижения массы тела на гемодиализе.

Уровень общего белка и альбумина в сыворотке крови. Прогноз больных существенно ухудшался при низких значениях общего белка и альбумина, отражающих состояние белкового обмена на ГД. При существующих методиках лабораторного определения показатель уровня общего белка оказался более точным, менее подверженным случайным ошибкам, чем альбумин.

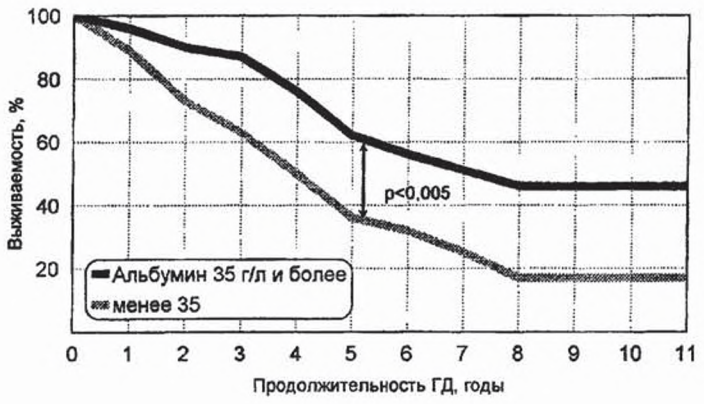

Рис. 3. Выживаемость больных с различным уровнем альбумина крови на гемодиализе.

Уровень общего белка тесно связан с типом ГД (на бикарбонатном ГД содержание общего белка было более высоким, чем на ацетатном, $p<0,001$) и обратно коррелировал с темпом снижения массы тела больного на ГД ($p<0,01$).

В группе больных с уровнем альбуминении 35 г/л и выше выживаемость была существенно выше, чем у пациентов с уровнем альбумина менее 35 г/л ($p<0,001$; рис. 3).

Уровень холестерина в сыворотке крови. По нашим данным, выявлена тесная связь холестерина в период ГД с длительностью лечения на диализе ($p<0,005$), частотой эпизодов удушья на ГД ($p<0,025$). Это значит, что с течением времени лечения на ГД холестерин снижался, и при высоких значениях холестерина на ГД у больных чаще наблюдались эпизоды удушья.

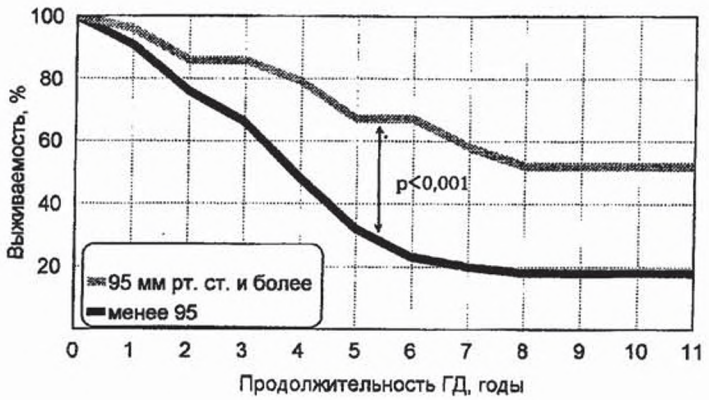

Рис. 4. Выживаемость больных с различной выраженностью гипертензии в диализный период.

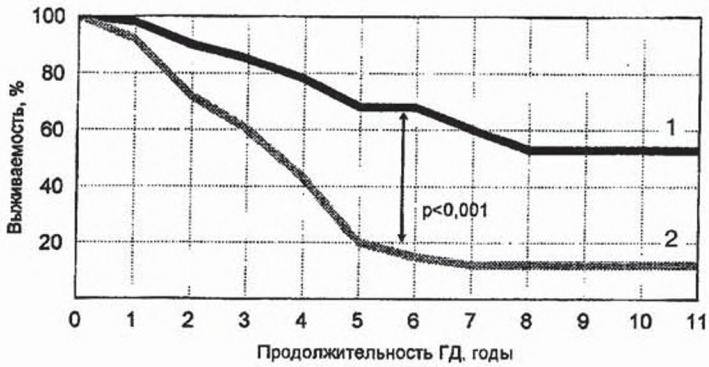

Рис. 5. Выживаемость больных с различной длительностью одышки относительно периода ГД.

1 — длительность одышки относительно периода ГД 0,2 и более; 2 — менее 0,2.

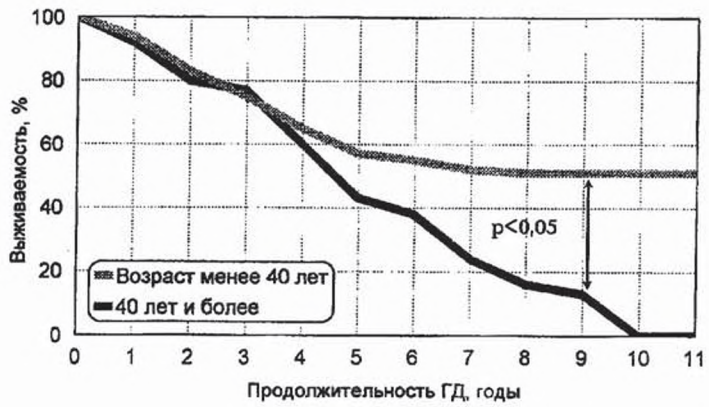

Рис. 6. Влияние возраста на выживаемость больных на ГД.

На основании проведенного исследования, мы полагаем, что высокий уровень холестерина у диализных больных сочетается с худшей выживаемостью, при этом не выявлено связи между уровнем холестерина и другими показателями больных на ГД, в том числе отражающими состояние питания больных.

Уровень гипертензии. При высоких значениях систолического и диастолического АД длительность лечения диализных пациентов уменьшается, что доказывает прогностическое значение гипертензии.

В период диализной терапии АД зависело от типа ГД (АД было ниже у больных, получавших бикарбонатный ГД, по сравнению с ацетатным) и в меньшей степени — от диагноза почечного заболевания (АД ниже при хроническом пиелонефрите и поликистозе почек, чем при хроническом гломерулонефрите). Высокое диастолическое АД на ГД приводило к более выраженной одышке ($p<0,001$), большему снижению массы тела больных ($p<0,001$), большей частоте развития инфарктов миокарда и инсультов ($p<0,01$).

Выживаемость больных с уровнем диастолического АД на ГД менее 95 мм рт.ст. была значительно лучше, чем в группе больных с более высокими значениями диастолического АД ($p<0,001$; рис. 4).

Клинические проявления сердечной недостаточности. Выраженная сердечная недостаточность, оцениваемая по показателю длительности периода одышки при умеренной физической нагрузке, имеет прогностическое значение, сочеталась с меньшей длительностью лечения диализных больных.

Более выраженная одышка чаще отмечалась у пациентов на ацетатном ГД по сравнению с бикарбонатным ГД ($p<0,01$). При выраженной одышке больные больше худели ($p<0,001$), у них чаще встречались инфекционные осложнения ($p<0,001$) и наблюдалась значительная дилатация сердца ($p<0,001$).

При анализе выживаемости выявлено, что в группе с длительностью одышки при физических нагрузках, составляющей менее $^1/_5$ времени лечения на ГД, выживаемость была значительно лучшей, чем в группе больных с большей длительностью периода одышки ($p<0,001$; рис. 5).

Выраженность анемии на ГД. Тяжесть анемии, оцениваемая по показателю длительности выраженной анемии (с уровнем гемоглобина крови менее 70 г/л) относительно периода ГД, имеет существенное прогностическое значение.

При использовании множественного регрессионного анализа выявлено, что меньшая выраженность анемии, оцениваемой за весь диализный период, отмечалась у пациентов более пожилого возраста ($p<0,001$), у больных с большей длительностью лечения на ГД

($p<0,001$), у пациентов с поликистозом почек по сравнению с другими нозологическими формами заболевания почек ($p<0,01$), при использовании бикарбонатного ГД по сравнению с ацетатным ГД ($p<0,025$).

Возраст больных. Общепризнанным является решающее значение возраста и сопутствующей патологии на прогноз диализных больных. С увеличением возраста больных продолжительность их жизни на ГД уменьшалась ($p<0,05$), хотя влияние этого фактора незначительное, что вполне объяснимо отбором больных для лечения ГД (для этого вида терапии отбирались преимущественно молодые люди, не имевшие сопутствующей патологии).

Была проанализирована выживаемость групп больных моложе 40 лет и старше этого возраста, выявлены достоверные различия ($p<0,05$; рис. 6).

Сопутствующая патология. Выявлено неблагоприятное влияние наличия ИБС ($p<0,05$), выражавшееся в уменьшении длительности лечения больных на ГД. Определена сильная связь наличия ИБС с возрастом ($r = 0,53$; $p<0,001$). Вместе с тем, различий в сроках выживаемости больных с наличием ИБС и без сопутствующей патологии не выявлено ($p>0,10$). Это обусловлено тем, что пациенты с ИБС чаще получали бикарбонатный ГД, по сравнению с больными без сопутствующей патологии ($p<0,05$).

Не выявлено различий между показателями смертности на ГД мужчин и женщин. Также не обнаружено достоверного влияния на выживаемость выраженности хронической почечной недостаточности в момент начала диализной терапии. Не обнаружено влияния на выживаемость величины диализного индекса по креатинину, что, вероятно, связано с тем, что большинству больных проводился адекватный ГД.

ОБСУЖДЕНИЕ

Нами было показано, что на выживаемость больных в период ГД влияют следующие показатели (перечисляемые в порядке уменьшения их значимости): тип ГД (ацетатный или бикарбонатный), темп снижения массы тела больного, содержание общего белка крови, абсолютная концентрация альбумина крови, выраженность гипертензии, уровень холестерина, тяжесть анемии, выраженность клинических проявлений сердечной недостаточности, а также возраст больных и наличие сопутствующей патологии (ИБС).

Данные о влиянии типа ГД на выживаемость больных противоречивы. Нами показано, что выживаемость на бикарбонатном ГД была лучше, чем на ацетатном. При этом выявлено, что неблагоприятное влияние ацетатного ГД выражается в ухудшении состояния белкового обмена, быстром снижении массы тела больных, более высоком уровне артериальной гипертензии, усугублении проявлений сердечной недостаточности. Влияние ацетатного ГД на состояние белкового обмена можно объяснить повышенным катаболизмом белка, большей выраженностью метаболического ацидоза. Гемодинамическая неустойчивость, препятствующая проведению адекватной дегидратации во время сеансов ГД, может быть причиной более высокой гипертензии и более выраженной сердечной недостаточности у больных на ацетатном ГД по сравнению с бикарбонатным ГД. При обсуждении вопроса о преимуществах бикарбонатного ГД необходимо помнить о том, что его положительное влияние на выживаемость может быть связано и с рядом других сопутствующих моментов: применением дополнительно очищенной воды и преимущественным использованием капиллярных диализаторов.

По данным многих зарубежных авторов, состояние питания больных на ГД оказывает решающее влияние на выживаемость [7] и др. Для оценки питания наиболее часто используются абсолютные значения альбумина сыворотки крови. В отечественной литературе работ, посвященных влиянию состояния питания на выживаемость больных на ГД, обнаружить не удалось.

Нами было показано наличие прямой зависимости между содержанием общего белка крови и альбумина и продолжительностью жизни на ГД. Выявлено, что у больных на бикарбонатном ГД уровень общего белка крови был выше, чем у пациентов, получавших ацетатный ГД. Низкий уровень общего белка крови сочетался с быстрым снижением массы тела больных.

В доступной литературе не удалось обнаружить работ с исследованием прогностической значимости динамики «сухой» массы тела диализных пациентов. Нами выявлено, что снижение массы тела больного на ГД — важный клинический показатель, тесно связанный с выживаемостью больных. Обнаружено, что более ценный показатель — темп снижения массы тела (показывающий, насколько быстро худеет больной) — зависит от типа ГД (больные быстрее худели при использовании менее совершенного ацетатного ГД), а также от выраженности сердечной недостаточности.

По данным литературы, связь уровня холестерина крови с выживаемостью сложна и неоднозначна. Многие исследователи полагают, что холестерин у диализных больных обычно нахо-

дится в пределах нормы или немного повышен. Высокий холестерин способствует прогрессированию атеросклероза и поэтому является неблагоприятным фактором. Вместе с тем, очень низкие значения холестерина отражают нарушение питания больных и также являются фактором, неблагоприятно влияющим на прогноз [7]. На основании проведенного исследования, мы полагаем, что высокий уровень холестерина у диализных больных сочетается с худшей выживаемостью; при этом не выявлено связи между уровнем холестерина и другими показателями больных на ГД, в том числе отражающими состояние питания больных.

Высокая гипертензия на ГД является безусловно неблагоприятным прогностическим фактором. По нашим данным, при ее наличии отмечалась худшая выживаемость диализных больных. АД на ГД зависит от диагноза почечного заболевания (АД при хроническом пиелонефрите и поликистозе почек ниже, чем при хроническом гломерулонефрите), типа ГД (ниже у больных, получавших бикарбонатный ГД по сравнению с ацетатным). Мы обнаружили, что высокая гипертензия на ГД приводит к более выраженной сердечной недостаточности, большему снижению массы тела больных, более частому развитию инфаркта миокарда и инсульта.

По данным литературы, проявления сердечной недостаточности у диализных больных отражают изменения со стороны миокарда (наличие дилатации и выраженной гипертрофии миокарда) и приводят к ухудшению выживаемости [8, 9]. В отечественной литературе нет работ, посвященных изучению влияния выраженности сердечной недостаточности на выживаемость. По нашим данным, при наличии выраженной сердечной недостаточности, оцениваемой клинически по длительности периода одышки, выживаемость диализных больных была хуже. Выявлено, что больные с длительным периодом одышки быстрее худели на ГД, у них чаще отмечались инфекционные осложнения. Следует отметить, что высокой прогностической значимостью обладает показатель длительности одышки относительно всего периода ГД (т. е. отношение длительности периода с наличием одышки к продолжительности лечения на ГД), отражающий степень ее тяжести.

В доступной литературе сведений о влиянии тяжести анемии на выживаемость диализных больных обнаружить не удалось. По нашим данным, при выраженной анемии длительность лечения на ГД уменьшалась, что свидетельствует о неблагоприятном прогностическом влиянии выраженной анемии. Известно, что тяжесть анемии определяется совокупностью множества факторов, что требует специального исследования. Нами проанализировано влияние клинических и лабораторных показателей периода ГД. Было выявлено, что более выраженная анемия отмечалась у более молодых больных и у пациентов с поликистозом почек. При длительном лечении ГД выраженность анемизации уменьшалась.

Уменьшение выраженности анемии при длительной диализной терапии некоторые авторы связывали с активизацией продукции эритропоэтина за счет появления у большинства больных вторичных кистозных изменений почек [5], большей частотой развития хронического гепатита [11]. Меньшую выраженность анемии на бикарбонатном ГД можно объяснить большей интенсивностью ГД.

Существенное и независимое от других факторов влияние на выраженность анемии оказывает возраст больных: по нашим данным, анемия в додиализном периоде хронической почечной недостаточности и на диализе была выражена больше у пациентов более молодого возраста, что соответствует данным литературы [3, 4]. Причины неблагоприятного влияния молодого возраста на степень анемизации не вполне ясны.

Общепризнанным является решающее влияние возраста и сопутствующей патологии на прогноз диализных больных [7] и мн. др. Мы также выявили это влияние, однако обнаружили их меньшее прогностическое значение, что вполне объяснимо отбором больных для лечения ГД (для этого вида терапии отбирали преимущественно молодых людей, не имевших сопутствующей патологии).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявлены следующие прогностически неблагоприятные факторы в период лечения ГД (перечисляемые в порядке уменьшения их значимости): использование ацетатного ГД по сравнению с бикарбонатным, быстрое снижение массы тела больного, низкий уровень общего белка и абсолютных значений альбумина, высокий уровень холестерина сыворотки крови, высокая гипертензия, тяжелая анемия, выраженные клинические проявления сердечной недостаточности, а также пожилой возраст больных, наличие ИБС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шостка Г.Д., Тьяги С. Течение хронической почечной недостаточности при ацетатном и бикарбонатном гемодиализе // Тер. арх.—1991.—Т. 63, № 8.—С. 83—93.

2. Charra B., Calemard E., Cuche E. et al. Control of hypertension and prolonged survival on maintenance hemodialysis // Nephron.— 1983.— Vol. 33.—P. 96.

3. Eschbach J.W. Hematological problems of dialysis patients / Replacement of Renal Function by Dialysis: A Textbook of Dialysis // Ed. J.F.Maher. 3-rd edition,– Dordrecht, et al.: Kluwer Academic Publ., 1989.—P. 851—864.

4. Geerlings W., Morris R.W., Brunner F.P. et al. Factors, influencing anemia in dialysis patients. A special survey by the EDTA–ERA Registry // Nephrol. Dial. Transplant.—1993.—Vol. 8.—P. 585—589.

5. Goldsmith H.J., Ahmad R., Raichura N. Association between rising hemoglobin concentration and renal cyst formation in patients on long-term regular hemodialysis treatment // Proc. Eur. Dial. Transplant. Assoc.—1983.—Vol. 19.—P. 313—318.

6. Hakim R., Depner T.A., Parker T.F. Adequacy of hemodialysis // Amer. J. Kidney Dis.—1992.—Vol. 20.—P. 107—123.

7. Lowrie E.G,, Lew N.L. Death risk in hemodialysis patients: The predictive value of commonly measured variables and an evaluation of death rate differences between facilities // Amer. J. Kidney Dis.—1990.—Vol. 15, № 5.—P. 458—482.

8. Parfrey P.S., Griffits S.M., Harnett J.D. et al. Outcome of congestive heart failure, dilated cardiomyopathy, hypertrophic hyperkinetic disease, and ischaemic heart disease in dialysis patients // Amer. J. Nephrol.—1990.—Vol. 10.—P. 213—221.

9. Parfrey P.S., Harnett J.D. Clinical aspects of cardiomyopathy in dialysis patients // Blood Purification.—1994.—Vol. 12, № 4—5.—P. 267—274.

10. Sargent J. Shortfalls in the delivery of dialysis // Amer. J. Kidney Dis.—1990.—Vol. 15.—P. 458—482.

11. Simon P., Meyrier A., Tanguerei T. et al. Improvement of anemia in haemodialysis patients after viral or toxic hepatic cytolysis // Brit. Med. J.—1980.—Vol. 280.—P. 892—894.